

**MULTISTEROIDANALYSE NACH DEXAMETHASON  
BEI PATIENTEN MIT DEPRESSION**

**KAREN WINTER**

**1986**



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554222\\_0024](https://archive.org/details/IA41554222_0024)





Aus der  
Psychiatrischen Klinik und Poliklinik  
der  
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

MULTISTEROIDANALYSE NACH DEXAMETHASON BEI PATIENTEN  
MIT DEPRESSION

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz  
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

Karen Winter

aus Berlin-Buch

Mainz, 1986

Dekan: Professor Dr. J. Michaelis

1. Gutachter: Professor Dr. Dr. F. Holsboer

2. Gutachter: Professor Dr. O. Benkert

Tag der Promotion: 14.10.1986

## Meinen Eltern

### 1. Die Grundzüge der Kunst der Malerei

- |         |                                 |   |
|---------|---------------------------------|---|
| 1. 1. 1 | Die Malerei als Kunstform       | 1 |
| 1. 1. 2 | Die Malerei als Ausdrucksmittel | 2 |
| 1. 1. 3 | Die Malerei als Kunstform       | 3 |
| 1. 1. 4 | Die Malerei als Kunstform       | 4 |
| 1. 1. 5 | Die Malerei als Kunstform       | 5 |

### 2. Die Malerei als Kunstform

- |         |                           |   |
|---------|---------------------------|---|
| 2. 1. 1 | Die Malerei als Kunstform | 6 |
| 2. 1. 2 | Die Malerei als Kunstform | 7 |
| 2. 1. 3 | Die Malerei als Kunstform | 8 |
| 2. 1. 4 | Die Malerei als Kunstform | 9 |



## INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                              | Seite   |
|------------------------------------------------------------------------------|---------|
| I. EINLEITUNG                                                                |         |
| I. A. BIOLOGISCHE TESTS IN DER PSYCHIATRIE                                   | 1 - 2   |
| I. A. 1 Ätiologische Indikatoren                                             | 2       |
| I. A. 2 Krankheitsprodukte                                                   | 3 - 4   |
| I. A. 3 Funktionstests                                                       | 5       |
| I. A. 4 Gekoppelte Marker                                                    | 5 - 6   |
| I. A. 5 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit                              | 6 - 7   |
| I. B. DER DEXAMETHASON-SUPPRESSIONS-TEST                                     |         |
| I. B. 1 Historischer Hintergrund                                             | 8 - 10  |
| I. B. 2 DST als Verlaufsparemeter                                            | 10 - 11 |
| I. B. 3 Physiologische Grundlagen des DST                                    | 12- 14  |
| I. B. 4 Nicht-endokrine Regulation der Hypophysen-<br>Nebennierenrindenachse | 15 - 20 |

## II. EXPERIMENTELLER TEIL

### II. A. DIE AKTIVITÄT DER ADRENALEN STEROID-11 $\beta$ -HYDOXY- LASE BEI PATIENTEN MIT ENDOGENER DEPRESSION UND BEI KONTROLLPERSONEN

|            |                               |         |
|------------|-------------------------------|---------|
| II. A. 1   | Einleitung                    | 21 - 26 |
| II. A. 2   | Beschreibung der Untersuchung | 26      |
| II. A. 2.1 | Patienten                     | 26      |
| II. A. 2.2 | Kontrollpersonen              | 26 - 30 |
| II. A. 2.3 | Durchführung des DST          | 30      |
| II. A. 3   | Ergebnisse                    | 30      |
| II. A. 3.1 | Patienten                     | 30 - 32 |
| II. A. 3.2 | Kontrollpersonen              | 32 - 33 |
| II. A. 4   | Diskussion                    | 33 - 35 |

II. B. GLEICHZEITIGE BESTIMMUNG VON CORTICOSTERON,  
11-DESOXYCORTICOSTERON, 11-DESOXYCORTISOL,  
CORTISOL UND CORTISON NACH 2 MG DEXAMETHASON  
BEI PATIENTEN MIT ENDOGENER DEPRESSION UND  
KONTROLLPERSONEN

|          |                                          |         |
|----------|------------------------------------------|---------|
| II. B. 1 | Einleitung                               | 36      |
| II. B. 2 | Durchführung der Untersuchung            | 37 - 39 |
| II. B. 3 | Ergebnisse und Diskussion der Ergebnisse | 40 - 49 |

II. C. EINFLUSS DER ERWEITERTEN STERIOD-ANALYSE AUF DIE  
DIAGNOSTISCHE VALIDITÄT DES DEXAMETHASON-SUPPRES-  
SIONS-TESTS BEI PATIENTEN MIT DEPRESSION

|            |                                                                                                 |         |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| II. C. 1   | Einleitung                                                                                      | 50      |
| II. C. 2   | Methodik                                                                                        | 51 - 56 |
| II. C. 3   | Ergebnisse                                                                                      | 57      |
| II. C. 3.1 | Diagnostische Validität                                                                         | 57 - 62 |
| II. C. 3.2 | Diagnostische Spezifität                                                                        | 62      |
| II. C. 3.3 | Einfluß von Alter, Geschlecht, Gewicht,<br>Schweregrad der Depression und<br>Medikamentenstatus | 63 - 64 |
| II. C. 3.4 | Dexamethason-Plasma-Konzentration in<br>Beziehung zu Post-DST-Cortisol                          | 65 - 68 |
| II. C. 4   | Diskussion                                                                                      | 68 - 73 |

|            |                                                                                                                                                       |          |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| II. D.     | DER EINFLUSS DER SEROTONIN-WIEDERAUFNAHMEHEMMUNG<br>DURCH ZIMELIDIN AUF DIE HYPOPHYSEN-NEBENNIEREN-<br>RINDEN-AKTIVITÄT BEI NORMALEN KONTROLLPERSONEN |          |
| II. D. 1   | Anwendung des 11 $\beta$ -Hydroxylase-Enzym-<br>Aktivitäts-Paradigmas                                                                                 | 74 - 79  |
| II. D. 1.1 | Beschreibung der Untersuchung                                                                                                                         | 79 - 81  |
| II. D. 1.2 | Diskussion der Ergebnisse                                                                                                                             | 81 - 83  |
| III.       | ALLGEMEINE DISKUSSION                                                                                                                                 | 84 - 87  |
| IV.        | ZUSAMMENFASSUNG                                                                                                                                       | 88 - 90  |
| V.         | LITERATUR                                                                                                                                             | 91 - 105 |

## I. EINLEITUNG

### I. A. BIOLOGISCHE TESTS IN DER PSYCHIATRIE

Während der vergangenen 25 Jahre sind verschiedenartige, wirksame pharmakologische Behandlungsmethoden für verschiedene psychiatrische Erkrankungen, wie Depression, Manie, Schizophrenie und Panik-Krankheit, entwickelt worden. Während bis vor kurzem psychiatrische Pharmakotherapie weitgehend unspezifisch war, ist in den letzten Jahren eine Entwicklung zu erkennen, wonach es für neue Psychopharmaka mit immer spezifischerem Wirkmechanismus auch präziser umschriebene Indikationsbereiche gibt. Die Wichtigkeit genauer Diagnostik dieser Syndrome gewinnt daher zunehmend an Bedeutung in der Psychiatrie. Die Wirksamkeit von medikamentöser Behandlung und die zahlreichen Hinweise für eine wesentliche genetische Komponente bei der Ätiologie psychiatrischer Erkrankungen stärken die Hypothese, daß neurobiologische Mechanismen eine pathogenetische Rolle spielen. Wenn neurobiologische Vorgänge wie z.B. gestörte Neurotransmission in spezifischen Arealen des zentralen Nervensystems eine ätiologische Rolle spielen, dann ist es eine wichtige Aufgabe für die biologisch-psychiatrische Forschung, biologische Marker zu entwickeln, die eine meßbare Variable dieser pathogenetischen Faktoren darstellt. Ein biologischer Marker ist dabei zu definieren, als ein meßbarer Indikator

einer Erkrankung, der kausal sein kann aber nicht muß. Ein Marker kann entweder stabil über die Zeit der Erkrankungsepisode hinaus sein und wird dann als "Trait-Marker" bezeichnet. Im anderen Falle ist der biologische Marker zeitlich an die Krankheitsepisode assoziiert und wird dann als "State-Marker" bezeichnet. Biologische Marker können grundsätzlich in unterschiedliche Typen aufgeteilt werden, die sich nicht gegenseitig ausschließen.

#### I. A. 1. Ätiologische Indikatoren

Die meisten Forschungsansätze, die die Erarbeitung biologischer Marker zum Ziel hatten, beabsichtigten Marker herauszuarbeiten, die mit der Pathophysiologie der zu kennzeichnenden Erkrankung in engem Zusammenhang stehen. Ihre Identifikation als diagnostischer Test hätte dann einmal eine ätiologische Erklärung für die Krankheit geboten und weiterhin Konsequenzen für die Art der Behandlung gehabt. Da der Ort der Pathologie psychiatrischer Erkrankungen im zentralen Nervensystem liegt, und sich damit der direkten Messung entzieht, sind diese Ansätze zumeist wenig erfolgreich gewesen, da Untersuchungen peripheren Bluts, des Liquor cerebro spinalis und der Urinkomponenten zu weit vom Ort der Pathologie entfernt sind und damit einer zu großen Anzahl von Einflußgrößen ausgesetzt waren, um einen direkten ätiopathogenetischen Zusammenhang konstruieren zu können.

## I. A. 2. Krankheitsprodukte

Die gemessene Substanz, die als Marker untersucht wird, ist hier nicht die Ursache der Pathologie, sondern das Produkt eines gestörten metabolischen Prozesses. Zum Beispiel könnte ein Überschuß von Noradrenalin zu pathologischer Erhöhung synaptischer Transmission führen. Das primäre Abbauprodukt von Noradrenalin im zentralen Nervensystem ist 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglucol (MHPG) (Maas und Huang, 1980). Dieses Produkt selbst hat keine ätiologische Bedeutung, kann aber unter Umständen als Marker eines für psychiatrische Erkrankungen relevanten Mechanismus dienen. Ein anderes Beispiel hierfür wäre der Zusammenhang zwischen dopaminergem Übertragung und erhöhter Homovanillin-Mandelsäure. Grundsätzlich ist es schwierig herauszuarbeiten, ob es sich bei einem Krankheitsprodukt um einen ätiologischen Faktor handelt, oder um das Ergebnis eines krankhaften Prozesses. Ein Beispiel hierfür wäre die erhöhte Sekretion von Cortisol bei psychiatrischen Krankheitsbildern. Die Cortisolsekretion unterliegt im wesentlichen der Kontrolle durch adrenocorticotropes Hormon (ACTH), das auf Hypophysen-Ebene durch verschiedene hypothalamische Neuropeptide reguliert wird (Holsboer et al., 1986a). Diese hypothalamischen Neuropeptide stehen unter der Kontrolle der verschiedensten Neurotransmissionsvorgänge, in denen vor allem biogene Amine beteiligt sind. Daraus könnte nun geschlossen werden, daß eine gestörte zentrale Neurotransmission bei psychiatrischen Patienten zu einer veränderten Sekretion hypothalamischer

Peptide führt, die dann auf Hypophysenebene vermehrt ACTH und als Konsequenz auf Nebennierenrinden-Ebene vermehrte Corticosteroidsekretion bewirkt. In diesem Falle wäre die Hypersekretion von Cortisol ein indirektes Krankheitsprodukt. Umgekehrt kann aber auch argumentiert werden, daß vermehrte Sekretion von Cortisol durch einen initialen Reiz (z.B. Stress) die Blut-Hirn-Schranke passiert und dabei in den für die Stimmungsregulation relevanten Arealen zur Veränderung von Neurotransmissionsvorgängen führt, die dann zur Entwicklung psychopathologischer Symptome, zum Beispiel eines depressiven Syndroms führen können. Hierzu ist von Bedeutung, daß eine solche Veränderung neuropharmakologisch nachgewiesen wurde. So können Corticosteroide die Herunterregulation von  $\beta$ -Rezeptoren verhindern (Davies und Lefkowitz, 1980). Dieser Mechanismus wird als relevanter antidepressiver Mechanismus diskutiert. Weiterhin ist klinisch belegt, daß Patienten infolge einer Cortisol-Hypersekretion auf der Grundlage eines Cushing-Syndroms oder bei exogener Corticosteroid-Therapie affektive Syndrome entwickeln können (Starkman und Schteingart, 1983). Ein anderes Beispiel für die Schwierigkeit zwischen Ursache und Wirkung zu unterscheiden kommt aus der Neuroradiologie. Die vermehrte Größe des dritten Ventrikels kann das Ergebnis einer schizophrenen Erkrankung sein. Andererseits können aber schizophrene Symptome auch das Ergebnis einer diskreten Hirnatrophie sein, die sich durch vergrößerte Ventrikel abbildet (Phelps et al., 1983).

### I. A. 3. Funktionstests

Normabweichungen in biologischen Regulationssystemen sind möglicherweise nur unter Stimulationsbedingungen zu beobachten. Beim Diabetes mellitus beispielsweise, kann die Blutzuckermessung nicht diagnostisch verwendet werden, ohne einen Glucosetoleranztest. In der psychiatrischen Forschung werden psychotrope Substanzen (Antidepressiva, Amphetamin, Neuroleptika, etc), Antihypertensiva (Clonidin, Reserpin, Parzasin etc) oder Peptide (TRH, LHRH, CRF, etc) appliziert und die Antwort von Transmittern oder deren Abbauprodukte oder die Reaktion endokriner Systeme gemessen. Die wichtigsten Beispiele hierfür sind die Messung von Prolaktin nach Neuroleptika (Gudelsky, 1981), von Wachstumshormon nach Gabe von Antidepressiva und Antihypertensiva (Matussek, 1980), die Messung von Thyrotropin nach Gabe von TRH (Loosen und Prange, 1982) und die Messung von Cortisol nach Gabe des synthetischen Glucocorticoids Dexamethason (Carroll, 1982).

### I. A. 4. Gekoppelte Marker

Ein biologischer Marker muß keine direkte physiologische Beziehung zur metabolischen Normabweichung haben, sondern kann lediglich als ein Charakteristikum auf dem gleichen Chromosom auftreten. Solche gekoppelten Marker treten nicht nur in Familien von Patienten mit der betreffenden Krankheit auf, sondern sind besonders in erkrankten Verwandten häufig. Ein gekoppelter Marker ist das Ergebnis einer Überkreuzung während chromosomaler Rekombina-

tion. Je enger der Marker auf dem Chromosom, dem tatsächlichen Gen für die Erkrankung gelagert ist, desto enger sind die beiden mit der Erkrankung im Familienpedigree assoziiert (Propping, 1985). Die Gene für Farbenblindheit, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, und Dimuscarin-cholinerge Aktivität der Hautfibroblasten sind Beispiele für solche gekoppelten Marker bei affektiven Erkrankungen (Gershon et al., 1983). Allerdings ist die krankheits-spezifische Assoziation dieser genetischen Marker mit affektiven Erkrankungen noch nicht endgültig gesichert. Die Gruppe der Gene humaner Leukozyten-Antigene (HLA), die auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 lokalisiert sind, sind ein weiteres Beispiel möglicher gekoppelter Marker. Gekoppelte Marker sind nicht notwendigerweise völlig nichtetiologisch. So kann eine genetisch fixierte Abweichung des HLA-Chromosoms für immunologische Phänomene bei depressiven Erkrankungen mitverantwortlich sein.

#### I. A. 5 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Es wurde im ersten Abschnitt geprüft, ob sich durch eine erweiterte Analytik der Corticosteroide nach Suppression mit Dexamethason die Eigenschaften des Dexamethason-Suppressions-Test für die Psychiatrie verbessern lassen. Hierbei wurde zum einen untersucht, ob sich Spezifität und Empfindlichkeit des Tests bei depressiven Patienten durch erweiterte Steroidanalytik verbessern und damit bei diagnostischen oder verlaufprädiktiven Fragestel-

lungen eine Rolle spielen können. Weiterhin wurde die Multisteroide-Analytik angewandt, um Veränderungen der adrenocorticalen Steroidbiosynthese bei depressiven Patienten zu untersuchen.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde der Versuch unternommen, durch eine kombinierte pharmakologische Intervention Einblick in die Rolle von Serotonin für die Aktivität des Hypothalamo-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems zu gewinnen. Hierbei wurde die Cortisol-Synthese durch den 11 $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer Metopiron unterbrochen und als funktionaler Serotonin-Agonist der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Zimelidin appliziert.

## I. B. DER DEXAMETHASON-SUPPRESSIONS-TEST

### I. B. 1. Historischer Hintergrund

Endokrinologische Störungen bei depressiven und manischen Patienten sind lange vor der Entwicklung des Dexamethason-Suppressions-Tests bekannt gewesen. Die Aktivierung der Nebennierenrinde bei depressiven Patienten wurde bereits in den 40-iger und 50-iger Jahren beschrieben und diese Beobachtungen wurden im wesentlichen auf der Grundlage der Stresstheorien dieser Zeit interpretiert. Von besonderem Interesse waren die Beobachtungen von Rubin und Mandell (1966), die an Primaten mit Hilfe von Tiefenelektroden verschiedene Hirnareale stimulierten und dabei feststellen konnten, daß die adrenocorticalen Aktivitätsparameter, die damals zur Verfügung standen (Hydroxycorticosteroide im Harn) durch die gezielte Stimulation zentraler Systeme unterschiedlich moduliert werden können. Daraus wurde geschlossen, daß die adrenocorticale Aktivität in unmittelbarem Zusammenhang mit zentralnervösen Vorgängen steht.

1960 wurde der Dexamethason-Suppressions-Test zur Untersuchung des Cushing-Syndroms von Liddle eingeführt. Die heute in der Psychiatrie angewandte Variante einer einmaligen Dexamethasongabe um Mitternacht und Messung von Cortisol am darauffolgenden Tag, ist noch heute als Screening-Test bei Verdacht auf Morbus Cushing in der klinischen Routine (Crapo, 1979). Bei patholo-

gischem Testergebnis, d.h. mangelhafter Unterdrückung von Cortisol durch Dexamethason, wird eine eingehendere endokrinologische Abklärung eingeleitet. Carroll in Australien (1968) und Stokes (1966) in den Vereinigten Staaten haben Ende der 60-iger Jahre gleichzeitig den Dexamethason-Suppressions-Test bei depressiven Patienten angewandt. Zunächst wurden diese Ergebnisse als psychologische Stressphänomene diskutiert. Dies geschah vor allem auf der Grundlage der Arbeiten von Sachar et al. (1971). Carroll und Mitarbeiter konnten pathologische DST-Ergebnisse nicht in schizophrenen Patienten beobachten, obwohl diese einen ausgeprägten Zusammenbruch der Abwehrmechanismen, wie sie von Sachar betont wurden, hatten. Durch serielle Blutabnahmen über 48 Stunden konnte Carroll (1976) feststellen, daß im Gegensatz zu Patienten mit Cushing-Syndrom bei vielen depressiven Patienten das Phänomen der mangelhaften Suppression von Cortisol nicht in den frühen Morgenstunden, sondern erst am Nachmittag zu beobachten sei. Daraufhin standardisierten Carroll und Mitarbeiter (1981) den Dexamethason-Test nach folgendem Schema:

Gabe von 1 mg Dexamethason um 23.00h abends

Messung von Cortisol am darauffolgenden Tag um 16.00h und 23.00h

Cortisol-Wert oberhalb einem Referenzwert (40-50 ng/ml) in einer der beiden oder beiden Plasmaproben bedeutet:

pathologischer DST-Test.

Carroll et al. (1981) errechneten für ihr Untersuchungsgut eine Sensitivität (Wahrscheinlichkeit, ein pathologisches Test-Ergebnis bei endogener Depression zu finden) von 40% und eine Spezifität (Wahrscheinlichkeit, ein normales Test-Ergebnis bei einer gesunden oder nicht endogen depressiven Vergleichsstichprobe zu finden) von 96%.

In der Folgezeit wurden zahlreiche Replikationsstudien durchgeführt, die unterschiedliche Ergebnisse hervorbrachten. Nach dem gegenwärtigen Stand der Untersuchungen muß heute wohl bezweifelt werden, daß ein pathologisches Dexamethason-Suppressions-Testergebnis ein spezifischer biologischer Marker für die Diagnose endogene Depression ist (Arana et al., 1985).

#### I. B. 2. DST als Verlaufsparemeter

Holsboer und Gerken (1985) haben bei 65 Patienten mit endogener Depression wöchentliche Dexamethason-Tests durchgeführt. 43 Patienten waren Dexamethason-Nichtsuppressoren und 22 Suppressoren. 35 initial nicht suppressive Patienten wurden Suppressoren vor der klinischen Remission, während vier Patienten erst eine Woche nach vollständiger klinischer Remission normale DST-Ergebnisse hatten. Drei Patienten normalisierten ihr Dexamethason-Testergebnis in der gleichen Woche, in der sich die klinische Symptomatik vollständig gebessert hatte. Die Zeitdifferenz zwischen Normalisierung im Dexamethason-Test und der vollständigen klinischen

Remission betrug ungefähr drei Wochen ( $2.6 \pm 2.6$  Wochen). Patienten mit initialer Nichtsuppression benötigten eine längere Behandlungperiode, bevor sie entlassen werden konnten als initiale Suppressoren. Bei 9 Patienten wurde ein Rückfall in eine Depression nach der Entlassung von der Klinik beobachtet. All diese Patienten hatten zum Zeitpunkt der Entlassung pathologische DST-Ergebnisse. Das Ergebnis dieser Studie aus gepoolten Daten stimmt mit den Ergebnissen einer Studie von Greden et al. (1980) überein, die eine ähnliches Verlaufsmuster bei 21 Nichtsuppressoren und 10 Suppressoren beobachteten. Daraus kann geschlossen werden, daß der DST unabhängig von seiner Wertigkeit für differentialdiagnostische Fragestellungen ein wertvoller Verlaufssparameter ist. Die eigentliche Schwäche des Dexamethason-Tests in seiner Anwendung als Verlaufssparameter liegt in der geringen Empfindlichkeit bei der Kennzeichnung des depressiven Zustandes. Im experimentellen Teil wird dargestellt, wie auf der Grundlage der Multisteroid-Analyse die Empfindlichkeit des Tests gesteigert werden kann.

### I. B. 3. Physiologische Grundlagen des DST

Der einer Überaktivität der Hypophysennebennierenrinden-Achse zugrundeliegende physiologische Mechanismus ist schematisch in Abb. 1 dargestellt. Dieses Modell gründet sich im wesentlichen auf folgende Beobachtungen (Holsboer, et al., 1986a):

- a) Die ACTH-Plasma-Konzentration nach Dexamethason ist bei Patienten mit Nichtsuppression höher als bei Patienten mit adäquater Cortisol-Suppression (Holsboer et al., 1984a).
- b) Es besteht kein direkter Zusammenhang zwischen dem Verhalten im Dexamethason-Suppressions-Test und der Stimulierbarkeit von Cortisol und ACTH nach Gabe von ovinem Corticotropin-Releasing Faktor. Depressive Patienten haben die gleiche Cortisol-Sekretion wie gesunde Kontrollpersonen, allerdings ist die ACTH-Sekretion nach Stimulation mit humanem-CRF bei depressiven Patienten deutlich geringer. Dies wurde als Hinweis dafür gedeutet, daß die erhöhte Basalsekretion von Cortisol bei depressiven Patienten als Feedback-Hemmung für CRF stimuliertes ACTH wirkt. Da ACTH ein trophisches Hormon ist und eine längere Exposition der Nebennierenrinde gegenüber biologisch aktivem ACTH zu einer funktionalen Hyperplasie führen kann, ist bei depressiven Patienten eine geringere ACTH-Ausschüttung ausreichend, um eine gegenüber den gesunden vergleichbare Cortisol-Sekretion hervorzurufen (Holsboer et al., 1984c).

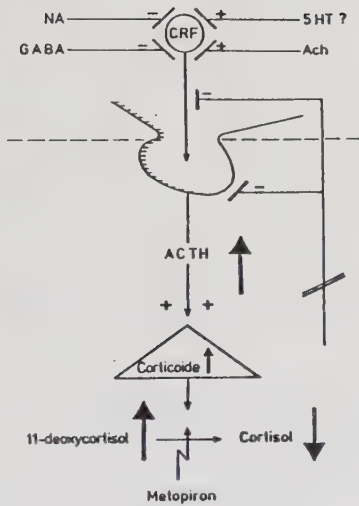


Abb. 1

Grob vereinfachtes Funktionsmodell, das andeutet, wie durch Unterdrückung der negativen Cortisol-Rückkopplung der Einfluß spezifischer neuropharmakologischer Effekte untersucht werden kann.

- c) Bei Stimulation mit synthetischem ACTH ist die Corticosteroid-Ausschüttung bei depressiven Patienten mit pathologischem Dexamethason-Test größer als bei Kontrollpersonen und Personen mit adäquater Dexamethason-Suppression (Gerken und Holsboer, 1986).
- d) Durch Gabe von CRF bei Probanden, die mit 1.5 mg Dexamethason vorbehandelt sind, läßt sich durch Infusion von humanem CRF Cortisol nicht erhöhen. Daraus kann geschlossen werden, daß CRF alleine nicht in der Lage ist, das Phänomen der Dexamethason-Nichtsuppression zu erklären. Eine kombinierte Gabe von Vasopressin und CRF allerdings erhöht bei Probanden mit Dexamethason-Vorbehandlung die Cortisol-Sekretion auf Werte, wie sie normalerweise bei Dexamethason-resistenten depressiven Patienten gefunden werden (von Bardeleben et al., 1985).

Aufgrund des so abgeleiteten Funktionsmodells kann gefolgert werden, daß Hyperaktivität der Nebennierenrinde und deren gestörte Regulation, wie sie durch mangelhafte Suppression nach Dexamethason zum Ausdruck kommt, nicht primär eine periphere Ursache hat, sondern eine suprahypophysäre. In diesem Modell ist allerdings nicht berücksichtigt, daß die Nebennierenrinde auch durch neurale Einflüsse stimuliert werden kann und damit auch nicht-endokrinologische Einflußgrößen zu erhöhter Corticosteroid-Sekretion und möglicherweise Dexamethason-Nichtsuppression führen können.

#### I. B. 4. Nicht-endokrine Regulation der Hypophysen-Nebennieren- rindenachse

Wurtman und Axelrod haben 1965 erstmals mitgeteilt, daß die Aktivität der Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase, das Enzym, das die N-Methylierung von Noradrenalin zum Adrenalin katalysiert, nach Hypophysektomie abnimmt. Die Enzymaktivität kann durch Injektionen von ACTH oder Dexamethason wiederhergestellt werden. Der Effekt von ACTH ist nicht direkt, sondern erfordert die Stimulation und die Freisetzung endogener Glucocorticoide von der Nebennierenrinde. Die anderen an der Katecholamin-Biosynthese beteiligten Enzyme, wie Tyrosin-Hydroxylase und Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase werden durch Glucocorticoide weniger ausgeprägt aktiviert. Während Tyrosin-Hydroxylase vorwiegend durch neurale Aktivität reguliert wird, sind an der Aktivierung der Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase, sowohl neurale Aktivität als auch Glucocorticoid-Konzentration beteiligt. Nawata und Mitarbeiter (1985) haben gezeigt, daß die Glucocorticoide, die von der Nebennierenrinde sezerniert werden, direkt durch ein intraadrenales Pfortadersystem in das Nebennierenmark gelangen. Es stellt sich daher die Frage, ob im Zuge der Stressantwort eine lokale Wechselwirkung zwischen Glucocorticoiden und den biogenen Aminen des Nebennierenmarks besteht. Diese Autoren haben überprüft, ob das Nebennierenmark ein Glucocorticoid-Zielorgan ist. Es konnte gezeigt werden, daß es im Cytosol adrener Nebennierenmarkszellen spezifische Glucocorti-

coid-Bindungsstellen gibt. Weiterhin wurde gefunden, daß die adrenale Medulla ein Glucocorticoid-bindendes Protein enthält. Aufgrund dieser Daten muß angenommen werden, daß CRF und strukturell verwandte Peptide, wie Arginin, Vasopressin, bzw. Lysin-Vasopressin, Oxitocin, Angiotensin II, vaso-intestinales Peptid, Porcin-Histidin, Isoleukin, auch die Amine Adrenalin und Noradrenalin die Sekretion von ACTH induzieren. Hierbei ist zu beachten, daß Adrenalin für die akute stress-induzierte Freisetzung von ACTH nicht essentiell ist, da weder Alpha- noch Beta-Blocker diese Stressreaktion verhindern können. Auch nach Exstirpation der Medulla oder Sympathektomie kommt es nach Stressexposition zum Anstieg von ACTH.

Die Konsequenz direkter neuraler Aktivierung der Nebennierenrinde, sowie die Aktivierung von ACTH durch Noradrenalin und Adrenalin ist in neueren Arbeiten, auch im Zusammenhang mit dem Dexamethason-Test untersucht worden. Jimerson und Mitarbeiter (1983) haben bei 15 depressiven Patienten den Dexamethason-Test angewandt und 3-methoxy-4-hydroxyphenylglucol gemessen. Sechs der Patienten waren Dexamethason-Nichtsuppressoren. Es fand sich eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen Cortisol nach Dexamethason und dem freien MHPG- bzw. Gesamt-MHPG im Plasma der Patienten. Dieser Befund stimmt überein mit der Beobachtung von Stokes et al. (1984), der eine positive Korrelation zwischen der MHPG-Ausscheidung im Urin und der Plasmacortisol-Konzentration berichtete. Barnes et al. (1983) haben bei neun depressiven

Patienten den Dexamethason-Test durchgeführt. Bei vier Dexamethason-resistenten Patienten fanden sich signifikant höhere Plasma-Noradrenalin- und Adrenalin-Konzentrationen als in den fünf Patienten mit normaler Suppression. Dies spricht ebenfalls dafür, daß bei Patienten mit Dexamethason-resistentem Plasmaspiegel eine erhöhte sympathische Aktivität vorliegt. Ob dieser erhöhte Sympathikotonus für das Phänomen der Dexamethason-Resistenz verantwortlich ist, bleibt offen. Rubin et al. (1985) haben bei 64 Patienten das freie 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol gemessen und mit der Cortisolantwort auf Dexamethason verglichen. Dexamethason-Nonsuppressoren hatten deutlich höhere basale Plasma-MHPG-Konzentrationen als Cortisol-Suppressoren. Daraus wurde gefolgert, daß depressive Patienten mit Dexamethason-Nonsuppression einen erhöhten noradrenergen Turnover haben. Der genaue Mechanismus hierfür ist allerdings nicht klar. Möglicherweise ist hierfür erhöhte CRF-Aktivität verantwortlich, die nicht nur zu erhöhter ACTH-Sekretion führt sondern auch an der DST-Nichtsuppression beteiligt ist.

CRF erhöht auch die Aktivität des locus coeruleus, ein Zellsystem des zentralen Nervensystems, das vorwiegend aus noradrenergen Neuronen besteht. Peripheres MHPG wird als Hauptmetabolit des zentralen Noradrenalin-turnovers aufgefaßt. Die erhöhte zentrale CRF-Aktivität würde in diesem Falle also zu erhöhter Entladungsrate des locus coeruleus parallel zur Aktivierung der Hypo-

physen-Nebennierenrindenachse führen. Peripher würde dies einmal durch Dexamethason-Nichtsuppression, sowie auch durch erhöhtes Plasma-MHPG abgebildet.

Auch Fehm und Mitarbeiter (1984a) diskutieren hypophysenunabhängige Regulation der Corticosteroid-Antwort und vermuten, daß durch hypothalamische Stimulation und neurogenen Stress Corticosteroide auch in Abwesenheit der Hypophyse ansteigen können. Wichtig in diesem Zusammenhang, sind auch die Beobachtungen von Engeland und Dallman (1975), wonach das Nebennierenrindenwachstum nach einseitiger Nebennierenrinden-Exstirpation sowohl durch afferente, wie auch durch efferente neurale Einflüsse moduliert wird. Ottenweller und Meyer (1982) haben gezeigt, daß die adrenocorticale Rhythmizität in hypophysektomierten Ratten durch extrahypophysäre Mechanismen aufrechterhalten werden kann, und durch Unterbrechung der adrenalen Innervation aufgehoben werden kann. Fehm und Mitarbeiter (1984b) behaupten, daß die durch Amphetamin hervorgerufenen Cortisolanstiege nicht durch ACTH bedingt ist. Dies ist von Interesse, da Sachar et al. (1980) gezeigt haben, daß Cortisol bei depressiven Patienten durch Amphetamin supprimiert werden kann, während es bei gesunden Kontrollpersonen zu einem Anstieg kommt. Nach Fehm et al. (1984 b) ist dieser Anstieg nicht von einem ACTH-Anstieg begleitet. Von Sachar et al. (1980) wurde der Befund, wonach eine noradrenerge Substanz wie Amphetamin erhöhte Plasmacortisol-Konzentrationen supprimieren kann, als

Hinweis für eine gestörte noradrenerge Regulation bei depressiven Patienten interpretiert. Im Gegensatz zu Sachar et al. (1980) konnten Fehm et al. (1984 b) morgens weder Cortisol noch ACTH-Anstiege durch Metamphetamin hervorrufen, während abends nur Cortisol, nicht aber ACTH anstieg. Verschiedene Interpretationsmöglichkeiten wurden hierzu gegeben. Möglicherweise stimuliert Amphetamin verschiedene Hirnzentren, die den Adrenocortex via autonome Innervation stimulieren. Methyldamphetamin setzt möglicherweise einen Hypophysenfaktor frei, der corticotrophe Eigenschaften besitzt, aber nicht mit ACTH identisch ist. Eine andere Möglichkeit wäre, eine Steigerung der adrenocorticalen Empfindlichkeit gegenüber ACTH, so daß normale ACTH-Konzentrationen ausreichen, um Cortisol zu stimulieren. Weitere Möglichkeiten sind ein Einfluß von Methyldamphetamin durch periphere Wirkung. So konnte Methyldamphetamin die peripheren autonomen Nerven, die die Nebennierenrinde versorgen, stimulieren, oder direkt auf adrenocorticale Zellen einwirken. Schließlich wäre noch an die Möglichkeit zu denken, daß Methyldamphetamin die adrenale Blutversorgung verstärkt und den Cortisol-Metabolismus und seine Verteilung verändert.

Auch wenn diese Ergebnisse noch kein einheitliches Bild über die Beteiligung adrenerger neuraler und sogenannter extrahypophysärer Mechanismen bei der Hypersekretion von Cortisol und dessen Nichtsuppression durch Dexamethason zulassen, so muß doch festgestellt werden, daß die endokrinologischen Phänomene in Zusammenhang mit der Nebennierenrindenachse nicht ausschließlich durch deren Beeinflussung durch ACTH diskutiert werden dürfen.

## II. EXPERIMENTELLER TEIL

### II. A. DIE AKTIVITÄT DER ADRENALEN STEROID-11 $\beta$ -HYDROXYLASE BEI PATIENTEN MIT ENDOGENER DEPRESSION UND BEI KONTROLLPERSONEN

#### II. A. 1. Einleitung

Die Einführung einer Hydroxygruppe in C11-Stellung des Steroidgerüsts ist der letzte biosynthetische Schritt der Cortisol- bzw. Corticosteronsynthese beim Menschen. Bereits 1954 berichteten Brownie und Grant von Faktoren, die die enzymatische 11 $\beta$ -Hydroxylierung von 11-Deoxycorticosteron beeinflussen können. Drei Jahre später untersuchten Grant et al. (1957) den Einfluß von ACTH auf die in vitro 11 $\beta$ -Hydroxylierung von Deoxycorticosteron in humanen Nebennierenrinden-Homogenaten. Dabei wurde festgestellt, daß die Gabe von Corticotropin mit erhöhter Produktion adrenocorticaler Hormone und erhöhter 11 $\beta$ -Hydroxylase-Aktivität einhergeht.

Nicolis und Gabrilove haben 1967 durch Messung von Cortisol und seiner Vorstufe 11-Deoxycortisol die Aktivität der adrenocorticalen 11 $\beta$ -Hydroxylierung in verschiedenen Zuständen der adrenocorticalen Hyperfunktion, wie Hirsutismus, Virilismus bei der Frau und Cushing-Syndrom untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß eine Suppression von ACTH mit einer Abnahme der 11 $\beta$ -Hydroxylierung einhergeht. Gleichzeitig führt eine persistierende Stimula-

tion der 11 $\beta$ -Hydroxylase zu einer Zunahme des Cortisols:11-Desoxycortisol-Verhältnisses. Eine Ausnahme hierfür stellt der bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom auf der Grundlage eines 11 $\beta$ -Hydroxylasemangels dar. Bei diesen Patienten wird aufgrund des Enzymdefektes Cortisol nicht gebildet, die Hypersekretion von 11-Desoxycortisol bzw. die Ausscheidung eines primären Abbauproduktes Tetrahydro-Desoxycortisol sind für das adrenogenitale Syndrom auf der Grundlage eines 11 $\beta$ -Hydroxylase-Mangels pathognomonisch. Durch Messung der metabolischen Clearance-Rate von Aldosteron, Cortisol, Desoxycorticosteron, Corticosteron und Progesteron vor und während einer ACTH-Infusion, wurde der Effekt von ACTH auf den Steroidmetabolismus untersucht (Messerli et al. 1976). Dabei wurde beobachtet, daß ACTH entweder direkt oder durch seine stimulierende Wirkung auf den adrenalen Cortex eine deutliche Zunahme der metabolischen Clearance-Rate von Cortisol und Desoxycorticosteron hat, während die metabolischen Clearance-Raten von Corticosteron und Progesteron nicht beeinflußt waren. Offenbar hat ACTH selektive Effekte auf die metabolische Clearance-Rate nahezu aller bioaktiven Steroide. Die von Nicolis und Gabrilow gemachten Beobachtungen hinsichtlich der Beeinflussung der 11 $\beta$ -Hydroxylase durch ACTH müssen daher auch vor dem möglichen Hintergrund einer unterschiedlichen metabolischen Clearance-Rate von Produkt (Cortisol) und Substrat (11-Desoxycortisol) gesehen werden. In diesem Zusammenhang ist wichtig, daß die Rolle von ACTH auf die Aktivität der 11 $\beta$ -Steroidhydroxylase durch Mul-

tisteroidanalyse in normalen Kontrollpersonen von Ganguly et al. (1977) untersucht wurde. Ganguly et al. (1977) haben im Plasma den Quotienten von Desoxycorticosteron zu Corticosteron und von 11-Desoxycortisol zu Cortisol gemessen, und daraus die 11 $\beta$ -Hydroxylase-Aktivität bestimmt. Diese Autoren konnten feststellen, daß die Aktivität der 11 $\beta$ -Hydroxylase, gemessen aus den sogenannten Quotienten sich parallel zur ACTH-Sekretion verändert. Durch Gabe von Angiotensin konnten diese Autoren auch noch feststellen, daß die Mineralocorticoid- und Glucocorticoid-Biosynthesewege ohne Beeinträchtigung der 11 $\beta$ -Hydroxylase-Aktivität bleiben.

Kramer et al. (1983) haben die 11 $\beta$ -Hydroxylase-Aktivität in intakten ovinen Nebennierenrindenzellen und isolierten Mitochondrien untersucht und in beiden ähnliche 11 $\beta$ -Hydroxylierung, sowohl von 11-Desoxycortisol als auch von 11-Desoxycorticosteron gefunden. Die Enzymaktivität nach Stimulation mit ACTH ist dabei dosisabhängig. Die Zunahme der Enzymsynthese, die während der ersten 36 Stunden der ACTH-Behandlung gefunden wird, wird auch durch die etwa zweifache Zunahme der Cytochrom-B450-11 $\beta$ -Konzentration innerhalb der Mitochondrien nachgewiesen. Demnach kann ausgeschlossen werden, daß die bei Menschen mit erhöhter ACTH-Sekretion gefundene Veränderung des Quotienten Cortisol:11-Desoxycortisol bzw. 11-Desoxycorticosteron:Corticosteron ein Epiphenomen der durch ACTH veränderten hepatischen Durchblutung bzw. veränderte metabolischen Clearance-Rate ist. Auch eine neue Un-

tersuchung von Lambert et al. (1984) bestätigt einen Langzeiteffekt auf die 11 $\beta$ -Hydroxylase. Diese Autoren haben die 11 $\beta$ -Hydroxylase von Nebennierenrindenzellen des Meerschweinchens mit ACTH inkubiert und gefunden, daß die 11-Desoxycortisol-Konversion zu Cortisol durch eine in vivo-Exposition durch ACTH gesteigert werden kann.

In den nachfolgend beschriebenen Untersuchungen wird von der Hypothese ausgegangen, daß der Quotient von Cortisol:11-Desoxycortisol bzw. von Corticosteron:11-Desoxycorticosteron ein empfindliches Maß für die mittlere zirkulierende ACTH-Konzentration ist. Diese Quotienten stellen aufgrund der vorgenannten in vivo- und in vitro-Experimente möglicherweise eine Art Bioassay für hypophysäres Corticotropin (ACTH) dar. Dies kann von besonderer Wichtigkeit sein, da ACTH-Messungen technisch schwierig sind und durch einmalige Blutproben aufgrund der pulsatorischen Sekretion von ACTH keine valide Information über die mittlere ACTH-Freisetzung gefunden werden kann. Außerdem wird bei der radioimmunologischen Messung von ACTH dessen Immunoreaktivität bestimmt, die von der Bioaktivität zirkulierenden ACTHs erheblich abweichen kann.

Die meisten Studien, die bei psychiatrischen Patienten in der Nebennierenrinden-Aktivität entweder anhand erhöhter Cortisol-Profile oder infolge mangelhafter Suppression nach Dexamethason

berichten, setzen diese Beobachtung mit einer zentralen limbischen Störung in Beziehung. Dabei soll vermehrte hypothalamische Sekretion von Corticotropin-Releasing Faktor (CRF) an der Hypophyse die Corticotropin (ACTH)-Freisetzung steigern, was auf Nebennierenrinden-Ebene zu vermehrter Corticosteroid-Sekretion führt. In neueren Arbeiten allerdings, sind Zweifel an der Richtigkeit dieses physiologischen Konstrukts berichtet worden. Fang et al. (1981) haben keinen Unterschied in der 8.00h-Plasma-ACTH-Konzentration zwischen supprimierten und nicht-supprimierten Cortisolkonzentrationen nach Dexamethason (1 mg, 23.00h) gesehen. Um 16.00h fand sich bei den Patienten mit nicht-supprimierten Cortisolwerten ein ACTH-Anstieg. Es wurde von Fang et al. (1981) weiter vermutet, daß bei depressiven Patienten mit Nebennierenrinden-Überaktivität primär ein adrenaler Defekt vorläge. Tatsächlich existieren an der Nebennierenrinde Glucocorticoid-Rezeptoren. Saito et al. (1979) haben Hinweise gefunden, wonach auch andere Faktoren als ACTH die adrenocorticale Steroidogenese beeinflussen. Reus et al. (1982) haben bei einer kleinen Patientenzahl (n = 10) nachgewiesen, daß nicht-supprimierte Cortisolwerte nach 1 mg Dexamethason bei gleichzeitig erhöhten ACTH-Werten zu beobachten sind. Auch Kalin et al. (1982) haben gezeigt, daß die ACTH-Konzentrationen vor und nach Dexamethason bei denjenigen Patienten erhöht sind, die nicht-supprimierbare Cortisolwerte haben. Allerdings konnte hierbei um 16.00h kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gesehen werden. Auch

Yerevanian et al. (1983) haben keinen klaren Zusammenhang zwischen Cortisol und ACTH-Plasmakonzentration nach Dexamethason weder bei depressiven Patienten noch bei gesunden Kontrollpersonen beobachten können.

Da der physiologische Zusammenhang zwischen Hypophysen- und Nebennierenrinden-Aktivität nach Dexamethason zumindest bei depressiven Patienten nicht eindeutig geklärt ist, wurde er durch folgende Studie weiteruntersucht.

## II. A. 2. Beschreibung der Untersuchung

### 2.1 Patienten (siehe Tabelle 1)

23 stationäre Patienten mit einem depressiven Syndrom wurden untersucht. Die diagnostische Zuordnung erfolgte nach den RDC-Kriterien (Spitzer et al., 1978) und der ICD-9-Klassifikation. Der Schweregrad der Depression wurde mittels der Hamilton-Depressions-Skala (21 Punkte-Version) am Tage der Blutentnahme abgeschätzt. Alle Patienten wurden entsprechend den von Holsboer (1983b) angegebenen Ausschlußkriterien kontrolliert.

### 2.2 Kontrollpersonen (siehe Tabelle 2)

5 gesunde Kontrollpersonen wurden ebenfalls untersucht. Weiter wurden 3 Kontrollpersonen untersucht, bei denen die in Tabelle angegebenen Faktoren (Schlafentzug, hormonelle Kontrazeptiva, Nulldiät) zutrafen, von denen erwartet werden kann, daß sie zu

Tabelle 1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND ERGEBNISSE AUS UNTERSUCHUNG II. A.2

| Patient   | ICD-9 | RDC                                                                    | Medication                 | ACTH     | DST | F      | DST | S     | F:S    | DST |
|-----------|-------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------|-----|--------|-----|-------|--------|-----|
| 1, 57, f  | 296.3 | major dd, primary, bipolar, incapacitating, endogenous                 | Lofepramin 125 mg          | 8, 8, 8  | -   | 16.4   | -   | 0.437 | 37.5   | -   |
| 2, 40, m  | 296.1 | major dd, secondary, recurrent, endogenous                             | -                          | 13,12,10 | +   | 74.1   | +   | 0.633 | 117.1  | +   |
| 3, 61, f  | 296.1 | major dd, primary recurrent, psychotic, endogenous                     | CGP 11-305, 150 mg         | 18,17, 8 | +   | 154.9  | +   | 0.72  | 215,13 | +   |
| 4, 70, f  | 296.3 | major dd, primary, retarded, bipolar, endogenous                       | -                          | 5, 5, 5  | -   | 9.45   | -   | 0.423 | 22.3   | -   |
| 5, 67, f  | 296.1 | major dd, primary, retarded, recurrent, endogenous                     | Maprotilin, Haloperidol    | 6, 6, 6  | -   | 10.2   | -   | 0.349 | 29.2   | -   |
| 6, 52, f  | 296.1 | major dd, primary, retarded, psychotic, recurrent, endogenous          | Anitriptylin-N-oxid 180 mg | 5, 5, 5  | -   | 18.5   | -   | 0.132 | 140.2  | -   |
| 7, 53, f  | 296.3 | major dd, primary, retarded, psychotic, recurrent, endogenous, bipolar | Anitriptylin 150 mg        | 7, 8, 6  | -   | 10.8   | -   | 0.191 | 56.5   | -   |
| 8, 70, f  | 296.1 | major dd, primary, retarded, recurrent, endogenous                     | Lorazepam                  | 5, 6, 6  | -   | 23.7   | -   | 0.275 | 86     | -   |
| 9, 33, f  | 296.3 | major dd, primary, retarded, bipolar, endogenous                       | -                          | 10,11,15 | +   | 55.4   | +   | 0.520 | 196.5  | +   |
| 10, 47, m | 300.4 | major dd, secondary, agitated, situational                             | Diazepam 10 mg             | 12,13,14 | +   | 68.8   | +   | 0.513 | 133.7  | +   |
| 11, 21, m | 296.1 | major dd, primary, retarded, recurrent, endogenous                     | -                          | 16,13,12 | +   | 62.8   | +   | 0.616 | 101.9  | +   |
| 12, 51, f | 296.3 | major dd, primary, retarded, bipolar, endogenous                       | Lofepramin 70 mg           | 58,55,38 | +   | 106.1  | +   | 1.041 | 101.9  | +   |
| 13, 44, f | 296.3 | major dd, primary, retarded, bipolar, endogenous                       | Lofepramin 175 mg          | 41,26,21 | +   | 1164.8 | +   | 0.975 | 169.0  | +   |
| 14, 52, f | 296.1 | major dd, primary, retarded, psychotic, recurrent, endogenous          | -                          | 21,22,13 | +   | 113.7  | +   | 0.477 | 238.4  | +   |
| 15, 60, m | 296.3 | major dd, primary, agitated, bipolar, endogenous                       | Anitriptylin 225 mg        | 16,13,12 | +   | 128.0  | +   | 0.462 | 277    | +   |
| 16, 44, m | 296.1 | major dd, primary, retarded, recurrent, psychotic, endogenous          | Lorazepam 3.5 mg           | 28,18, 9 | +   | 249.5  | +   | 0.479 | 520.9  | +   |
| 17, 72, f | 296.1 | major dd, primary, agitated, recurrent, endogenous                     | -                          | 12, 8, 9 | -   | 60.5   | +   | 0.395 | 153.2  | +   |
| 18, 19, f | 300.0 | minor depressive disorder, anxiety                                     | Anitriptylin 225 mg        | 6, 6, 6  | -   | 8.3    | -   | 0.457 | 18.1   | -   |
|           |       |                                                                        | Lorazepam 3                |          |     |        |     |       |        |     |

Tabelle 1, Fortsetzung

|           |       |                                                                 |                     |            |   |       |   |       |       |   |
|-----------|-------|-----------------------------------------------------------------|---------------------|------------|---|-------|---|-------|-------|---|
| 19, 64, m | 295.2 | secondary depression, schizophrenia                             | -                   | 11, 12, 19 | + | 128.9 | + | 0.425 | 300.5 | + |
| 20, 32, f | 296.1 | major dd, primary, agitated, recurrent, situational, endogenous | -                   | 6, 6, 6    | - | 103.2 | + | 0.523 | 196.9 | + |
| 21, 40, f | 296.1 | major dd, primary, agitated, recurrent, psychotic, endogenous   | CGP 11-305, 150 mg  | 6, 6, 6    | - | 11.9  | - | 0.390 | 30.5  | - |
| 22, 57, f | 296.1 | major dd, primary, incapacitating, endogenous                   | Chloralhydrat 500mg | 5, 8, 6    | - | 7.18  | - | 0.215 | 33.4  | - |
| 23, 32, m | 300.4 | major dd, primary, non-endogenous, situational, incapacitating  | Amitriptylin 150 mg | 12, 17, 8  | + | 32.0  | + | 0.499 | 64.12 | - |

Patienten-Variable (ICD-9, RDC), Medikation, sowie Meßergebnisse der gleichzeitigen Bestimmung von ACTH (pg/ml), Cortisol (F) (ng/ml), 11-Deoxycortisol (S) (ng/ml), der Cortisol/11-Deoxycortisol-Quotienten (F:S) nach 1 mg Dexamethason (23.00h).

| subject  | ACTH <sup>1</sup> | F <sup>2</sup> | S <sup>2</sup> | F/S          | comment <sup>3</sup> |
|----------|-------------------|----------------|----------------|--------------|----------------------|
| 1, 44, m | 7, 13, 7          | 7.09           | 0.337          | 21.0         | -                    |
| 2, 42, m | <u>40, 20, 16</u> | <u>137.1</u>   | <u>0.469</u>   | <u>292.3</u> | Schlafentzug 48 h    |
| 3, 32, f | 7, 5, 5           | 6.86           | 0.184          | 37.3         | -                    |
| 4, 25, f | 6, 6, 6           | <u>36.6</u>    | 0.322          | <u>113.7</u> | 20 ug EE2            |
| 5, 34, m | 6, 6, 6           | 7.59           | 0.411          | 18.6         | -                    |
| 6, 26, m | 6, 5, 5           | <u>53.0</u>    | 0.475          | <u>111.6</u> | Nulldiät 48 h        |
| 7, 27, m | 6, 6, 6           | 4.16           | 0.347          | 11.99        | -                    |
| 8, 20, f | 6, 6, 6           | 6.71           | 0.411          | 16.33        | -                    |

Tabelle 2 : Gleichzeitige ACTH (pg/ml), Cortisol (F) (ng/ml) und 11-Deoxycortisol-Bestimmung (S) (ng/ml) bei Kontrollpersonen nach 1 mg DST.

falsch pathologischen DST-Ergebnissen führen.

### 2.3 Durchführung des DST

Allen 31 Studienteilnehmern wurde um 23.00h 1 mg Dexamethason oral gegeben. Am darauffolgenden Tag wurde um 15.45h, 16.00h und 16.15h Blut zur Bestimmung von ACTH abgenommen. In der um 16.00h abgenommenen Blutprobe wurde Cortisol und 11-Desoxycortisol bestimmt.

## II. A. 3. Ergebnisse

### A. 3. 1 Patienten (siehe Tabelle 1)

#### Cortisol

Da die hier angewandte Multisteroidanalyse (Sippell et al., 1980) vor den radioimmunologischen Steroidbestimmungen einen chromatographischen Separationsschritt hat, muß der Schwellenwert (Cut-off) für einen pathologischen Dexamethason-Test niedriger angesetzt werden, als bei Anwendung unextrahierter radioimmunologischer Bestimmungen von Cortisol oder bei Bestimmungsmethoden wie der Fluorimetrie oder der Competitive Protein-Binding-Methode. Die Präzisionskriterien für die angewandte Methodik sind in Tabelle 3 angegeben. Bei einem Schwellenwert von 30 ng/ml haben 13 der 23 depressiven Patienten das Kriterium der Nicht-Suppression erfüllt.

Tabelle 3

## PRÄZISIONSKRITERIEN DER MULTISTEROID-ANALYTIK

|                                | Radioactivity<br>recovered | Steroid cross-<br>reactions |        | With antisera used<br>in RIA |        |        |  |
|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------|------------------------------|--------|--------|--|
|                                |                            | Anti-DOC                    | Anti-F | Anti-S                       | Anti-E | Anti-F |  |
|                                | $\pm$ S.D. (%)             | C-21                        | C-3    | C-21                         | C-21   | C-21   |  |
| 11-Deoxycorticosteron<br>(DOC) | $55.4 \pm 13.8$            | 100.00                      | 100.00 | 32.10                        | 29.20  | 32.10  |  |
| Corticosteron<br>(B)           | $57.5 \pm 10.9$            | 3.40                        | 100.00 | 0.44                         | 0.31   | 10.90  |  |
| 11-Deoxycortisol<br>(S)        | $58.3 \pm 12.4$            | 0.80                        | 7.70   | 100.00                       | 71.80  | 46.30  |  |
| Cortison<br>(E)                | $59.7 \pm 9.9$             | 0.10                        | 40.80  | 86.40                        | 100.00 | 96.50  |  |
| Cortisol<br>(F)                | $56.4 \pm 8.7$             | 0.10                        | 5.90   | 3.40                         | 13.30  | 100.00 |  |

### Corticotropin (ACTH)

Bei 12 der 23 Patienten war die Summe der Konzentrationen der 3 Proben (15.45h, 16.00h und 16.15h) oberhalb des Schwellenwertes von 30 pg/ml. In allen 12 Fällen fanden sich gleichzeitig mit den erhöhten ACTH-Konzentrationen auch erhöhte Cortisol-Werte und in 11 Fällen auch erhöhte Cortisol:11-Desoxycortisol-Quotienten.

### Cortisol/11-Desoxycortisol-Quotienten

Bei 14 Patienten wurden erhöhte ( $>100$ ) Cortisol/11-Desoxycortisol-Quotienten gemessen. 11 dieser Patienten hatten gleichzeitig erhöhtes ACTH und 13 erhöhtes, d.h. nicht-supprimiertes Cortisol. Die ACTH an Cortisol-Konzentrationen waren positiv korreliert ( $r=0.8$ ;  $p<0.01$ , Spearman-Rank). Auch die Cortisol/11-Desoxycortisol-Quotienten waren mit den ACTH-Konzentrationen positiv korreliert ( $r = 0.69$ ,  $p<0.01$ , SpearmanRank). Nach dem Fisher-Exakt-Test erbrachte der Vergleich supprimierter und nicht-supprimierter ACTH- und Cortisol-Konzentrationen, sowie der Cortisol/11-Desoxycortisol-Quotienten signifikante ( $p<0.01$ ) Unterschiede.

### A. 3. 2 Kontrollpersonen (siehe Tabelle 2)

Bei denjenigen 5 Kontrollpersonen, für die keine Ausschlußkriterien zutrafen, fanden sich supprimierte Cortisol- und ACTH-Plasmakonzentrationen, sowie normale Cortisol/11-Desoxycortisol-Quotienten. Wie aus der Tabelle (2) hervorgeht, sind niedrig dosierte

Ostrogendosen ebenso wie Nulldiät während zwei Tagen und Schlafentzug für 2 Tage ausreichend, um physiologische Hypophysen/Nebennierenrinden-Parameter zu provozieren.

#### A. 4 Diskussion

Die Plasmakonzentrationen für beide Corticosteroide und ACTH sind niedriger als die in der Literatur angegebenen Werte.

Die niedrigeren Steroidwerte, die durch Analysenverfahren erreicht werden, die durch eine Lösungsmittlextraktion auf Chromatographiesäulen vor der radioimmunologischen Bestimmung gefunden werden, reflektieren die Schwierigkeit bei dem Vergleich von DST-Ergebnissen zwischen verschiedenen Zentren. Die meisten DST-Studien benutzen den traditionellen Schwellenwert von 50 ng/ml, der von Carroll auf der Grundlage eines kompetitive Protein-Binding-Assays festgelegt wurde. Allerdings mißt dieser Assay nicht nur Cortisol, sondern auch andere Corticosteroide. Die Werte, die von kommerziellen RIA-Kits erhalten werden, können höher oder niedriger als diejenigen, die nach kompetitive Protein-Binding gefunden werden, sein. Daher ist die Wahl des Schwellenwertes eine erhebliche Störgröße am Vergleich von Ergebnissen verschiedener Zentren, die verschiedene Assay-Verfahren anwenden. Eine ähnliche Situation ergibt sich aus den ACTH-Werten. Verwendet man wie hier eine Silicagel-Plasmaextraktion vor der ACTH-Analyse, dann erhält man wesentlich niedrigere ACTH-

Werte als nach Analyse des unextrahierten Plasmas. Während bei der hier verwendeten Methode von Müller (1980) eine untere Nachweisgrenze von 5 pg/ml vorliegt, beträgt beispielsweise der korrespondierende Wert von Kalin et al. (1982) 37.5 pg/ml. Diese mangelhafte Genauigkeit des ACTH-Assays mag den Befund von Kalin et al. (1982) erklären, wonach sich keine signifikant unterschiedlichen ACTH-Werte in den 16.00h-Plasmen zwischen Cortisol-suppressoren und Nichtsuppressoren findet. Auf eine andere mögliche Fehlerquelle bei der vorliegenden Studie muß besonders hingewiesen werden. Fast alle Patienten waren unter dem Einfluß von Psychopharmaka. Es wurde dabei so vorgegangen, daß eine bestehende Medikation während der Testdurchführung beibehalten wurde, weil akutes Absetzen psychotroper Substanzen zu einer Aktivierung der Hypophysennebennierenrinden-Parameter führen kann (Dilsaver et al., 1983). Weiterhin erschien diese Vorgehensweise gerechtfertigt, da der Zweck dieser Untersuchung die Beziehung zwischen ACTH-Cortisol und 11-Desoxycortisol-Quotienten unter naturalistischen klinischen Bedingungen war. Derzeit wird der Dexamethason-Suppressionstest vorwiegend als Laborindex während der klinischen Behandlung angewandt (Holsboer et al., 1982a; Greden et al., 1980). In diesen Fällen sind Patienten gewöhnlich mediziert, wenn der DST durchgeführt wird.

Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, daß erhöhte ACTH-Werte nach Dexamethason signifikant sowohl mit Cortisol-Konzen-

tration als auch mit dem Cortisol/11-Desoxycortisol-Quotienten korreliert sind. Dies bestätigt, daß abnormale DST-Ergebnisse sekundär zu einer erhöhten hypophysären ACTH-Freisetzung sind. Die ACTH-Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit Ergebnissen von Reus et al. (1982) und Kalin et al. (1982), die ebenfalls höhere ACTH-Konzentrationen bei Cortisol-Nichtsuppressoren fanden. Auch Fang et al. (1981) berichteten von höheren ACTH-Konzentrationen in 8 Nichtsuppressoren um 16.00h nach Dexamethason, aber nicht um 8.00h morgens nach Dexamethason.

Die Daten der drei gesunden Kontrollpersonen unter experimentellen Bedingungen zeigen, daß die Ausschußkriterien bei DST-Studien sorgfältig evaluiert werden müssen. Gewichtsverlust und Schlaflosigkeit sind häufige klinische Symptome der Depression. Schlafentzug ist eine häufig angewandte Behandlung der Depression. Selbst niedrige Dosen von Östrogenen, wie sie in den Kontrazeptiva enthalten sind, können falsch positive Test-Ergebnisse wegen der Erhöhung der Gesamt-Cortisolsekretion hervorrufen.

Auch die positive Korrelation zwischen hypophysärem Corticotropin und den Nebennierenrindenparametern ist kein endgültiger Beweis dafür, daß ein nicht-supprimiertes DST-Ergebnis primär durch erhöhte ACTH-Sekretion zustandekommt. Auch eine Störung des Feedback-Mechanismus auf zellulärer Ebene oder durch direkte neurale Innervation ist denkbar, die dann sekundär zu Stimulation corticotropher Hypophysenvorderlappenzellen führen kann.

## II. 8. GLEICHZEITIGE BESTIMMUNG VON CORTICOSTERON, 11-DESOXYCORTICOSTERON, 11-DESOXYCORTISOL, CORTISOL UND CORTISON NACH 2 MG DEXAMETHASON BEI PATIENTEN MIT ENDOGENER DERPESSION UND KONTROLLPERSONEN

### II. 8. 1. Einleitung

Wie von verschiedenen Autoren gezeigt wurde (Asnis et al., 1981; Holsboer et al., 1984b) ist die inadäquate Suppression von Cortisol nach Dexamethason ein relativ spezifischer, aber nur begrenzt empfindlicher Indikator für Nebennierenrinden-Überaktivität. Dies gilt zumindest in dem Bereich, der bei psychiatrischen Patienten relevant ist. Die verschiedenen Nebennierensteroiden üben auf die schnelle bzw. verzögerte Rückkopplung von hypophysärem ACTH unterschiedliche Wirkung aus. So haben 11-Desoxycorticosteron (DOC) und 11-Desoxycortisol (S) keinen Einfluß auf den schnellen Rückkopplungsmechanismus und antagonisieren den raschen Feedback-Mechanismus von Corticosteron (B) und Cortisol (F) (Dallman und Yates, 1969; Jones et al., 1974). Aufgrund unterschiedlicher Reagibilität verschiedener adrenaler Steroide auf Stimuli bzw. Suppression, wurde geprüft, ob sich durch Multisteroid-Analyse die Empfindlichkeit des DST steigern läßt.

## II. B. 2. Durchführung der Untersuchung

### Patienten (Tabelle 4)

Sechs Frauen, die an einer endogenen Depression erkrankt waren und sechs weibliche Kontrollpersonen wurden untersucht. Die normalen Kontrollpersonen im Alter von 23-56 Jahren (3 prä- und 3 postmenopausal) waren medizinisch gesund, hatten normalen Blutdruck und waren medikamentenfrei. Die sechs depressiven Patienten (Tabelle 4) erfüllten die Kriterien einer endogenen Depression, entsprechend der ICD-9-Klassifikation. Außerdem wurden sie noch nach der Newcastle-Skala für endogene Depression (Carney et al., 1965) und den Research-Diagnostic-Criteria (Spitzer et al., 1978) klassifiziert. Die Schwere der Depression wurde mit der Hamilton-Depressions-Skala (Hamilton, 1960) abgeschätzt. Die Patienten wurden auf der Forschungsstation mindestens 3 Tage vor der Untersuchung aufgenommen, waren mindestens 4 Wochen vor der Untersuchung frei von Neuroleptika-Therapie und hatten mindestens 4 Tage keine anderen Medikamente, einschließlich Antidepressiva eingenommen.

Der Dexamethason-Suppressions-Test wurde entsprechend der von Carroll (1976) angegebenen Weise durchgeführt. Venöses Blut wurde um 9.00h und um 23.00h vor einer oralen Dosis von 2 mg Dexamethason um 23.00h abgenommen. Am darauffolgenden Tag erfolgten weitere Blutabnahmen um 9.00h, 16.00h und 21.00h. Die Patienten wurden diagnostisch und psychopathometrisch am Tage vor der Dexa-

Tabelle 4 PATIENTENCHARAKTERISTIKA VON UNTERSUCHUNG II.B.2

| Patient No.<br>(Age in yr) | ICD-9                            | RDC                                                                                          | Diagnostic classification<br>Newcastle<br>Score | Hamilton<br>Score |
|----------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------|
| 1<br>(27)                  | 296.3<br>Endogenous<br>bipolar   | Major depressive<br>disorder<br><br>Primary, endogenous<br>Incapacitating, bipolar I         | 9                                               | 23                |
| 2<br>(28)                  | 296.1<br>Endogenous<br>monopolar | Major depressive<br>disorder<br><br>Primary, endogenous<br>retarded, recurrent               | 7                                               | 26                |
| 3<br>(42)                  | 296.1<br>Endogenous<br>monopolar | Major depressive<br>disorder<br><br>Primary, endogenous<br>agitated, psychotic,<br>recurrent | 10                                              | 40                |
| 4<br>(51)                  | 296.1<br>Endogenous<br>monopolar | Major depressive<br>disorder<br><br>Primary, endogenous,<br>incapacitating,<br>recurrent     | 11                                              | 21                |
| 5<br>(58)                  | 296.3<br>Endogenous<br>bipolar   | Major depressive<br>disorder<br><br>Primary, endogenous<br>incapacitating,<br>bipolar I      | 10                                              | 25                |
| 6<br>(54)                  | 296.1<br>Endogenous<br>monopolar | Major depressive<br>disorder<br><br>Primary, endogenous<br>incapacitating,<br>recurrent      | 9                                               | 22                |

methason-Einnahme untersucht. Während der Untersuchung erhielten sowohl Patienten als Kontrollpersonen eine Elektrolytbilanz-Diät und es wurde ihnen weder Einnahme von coffeinhaltigen Getränken oder Nikotin erlaubt. Alle Patienten und Kontrollpersonen mußten zwischen 23.00h bis 6.30h liegen. Die Blutproben wurden in heparinisierten Röhrchen gesammelt und sofort nach der Entnahme zentrifugiert und das Plasma wurde bei  $-25^{\circ}\text{C}$  bis zur Analyse gelagert.

Die Methode des multiplen Steroid-Radioimmunoassay wurde entsprechend der von Sippell et al. (1978) beschriebenen Weise durchgeführt. Dabei wurde von jedem der 5 Steroide ein Tracer zu 2 ml Plasma gegeben und mit Methylenchlorid auf einer mechanisierten Sephadex-LH 20-Chromatographiesäule extrahiert. Nachdem ein Aliquot für die interne Wiederfindung separiert wurde, wurde jedes Steroid einzeln mit RIA unter Verwendung spezifischer Antikörper gemessen.

### II. B. 3. Ergebnisse

Die Plasmakonzentrationen der 5 Steroide zeigten bei den normalen Kontrollpersonen ein homogeneres Verteilungsmuster als bei den Patienten mit Depression.

#### Corticosteron (B)

Die Post-Dexamethason-Plasma-B-Konzentrationen der normalen Kontrollpersonen waren supprimiert (Abb. 2). Ein Patient zeigte erhöhte Plasma-B-Werte um 9.00h, 16.00h und 23.00h nach Dexamethason. Um 16.00h war der Median-Wert für B bei den Patienten 0.66 ng/ml und damit signifikant ( $p < 0.01$ ) und gegenüber dem gesunder Kontrollpersonen erhöht (0.30 ng/ml).

#### 11-Desoxycorticosteron (DOC)

Bei den normalen Kontrollpersonen ergab sich für das Mineralocorticoid DOC ein Trend zu höheren Medianwerten bei allen drei Abnahmezeiten. Nur ein Patient zeigte eine etwas erhöhte Plasma-DOC-Konzentration nach Dexamethason (Abb. 3).

#### 11-Desoxycortisol (S)

Alle normalen Kontrollpersonen hatten nach Dexamethason supprimierte S-Konzentrationen. Von den 6 Patienten mit Depression hatte nur einer eine deutliche S-Nichtsuppression um 16.00h, während alle anderen supprimierte Plasma-S-Konzentrationen zeig-

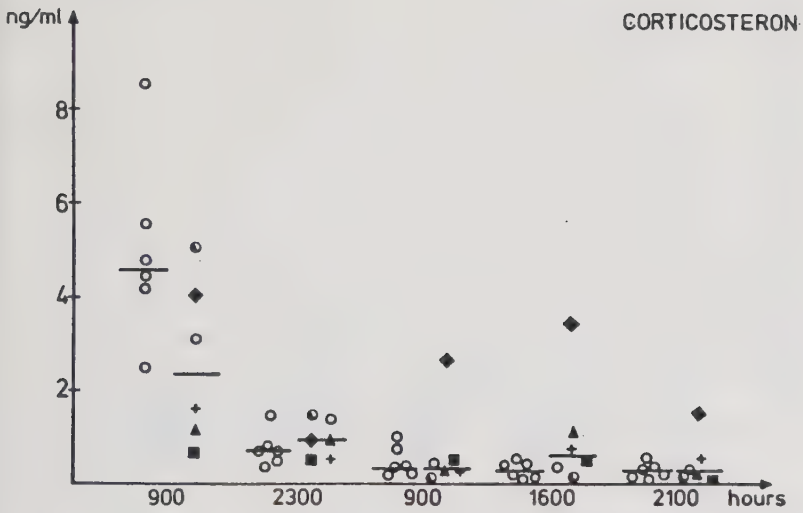


Abb. 2

Corticosteron-Plasma-Konzentration vor (9.00h, 23.00h) und nach (9.00h, 16.00h, 21.00h) oraler Gabe von 2 mg Dexamethason (23.00h). (Patienten = rechte Säule)

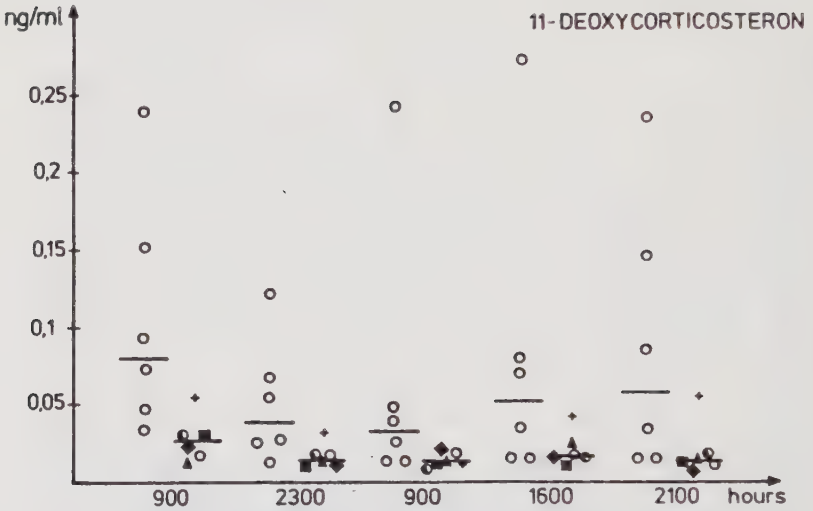


Abb. 3

11-Deoxycorticosteron-Plasmakonzentration vor (9.00h, 23.00h) und nach (9.00h, 16.00h, 21.00h) oräler Gabe von 2 mg Dexamethason (23.00h). (Patienten = rechte Säule).

ten (Abb. 4).

#### Cortisol (F)

Die Plasma-F-Werte aller 6 Kontrollpersonen waren unter 20 ng/ml nach Dexamethason supprimiert (Abb. 5); die Plasma-Cortisolwerte um 9.00h vor und nach Dexamethason unterschieden sich signifikant ( $p < 0.001$ ). Vier depressive Patienten zeigten erhöhte Cortisol-Werte um 16.00h im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Ein depressiver Patient hat zu keiner der drei Abnahmezeiten Cortisol supprimiert. Vergleicht man die 16.00h Post-Dexamethason-Plasma-F-Werte aller depressiver Patienten (Median: 26.7 ng/ml) mit dem normaler Kontrollpersonen (Median: 7.7 ng/ml), dann ergibt sich eine signifikante Erhöhung von Plasma-Cortisol bei Patienten mit Depression ( $p < 0.025$ ).

#### Cortison (E)

Die individuellen Plasma-E-Werte der von Patienten mit Depression und normaler Kontrollpersonen zeigten ein Verteilungsmuster, das im wesentlichen dem des Cortisols entspricht, mit dem Cortison im Gleichgewicht steht (Abb. 6). Alle Kontrollpersonen und drei Patienten supprimierten Cortison adäquat, während in 3 Patienten um 16.00h und in 2 Patienten zu allen drei Abnahmezeiten nach Dexamethason deutlich erhöhte Cortison-Werte gemessen wurden.



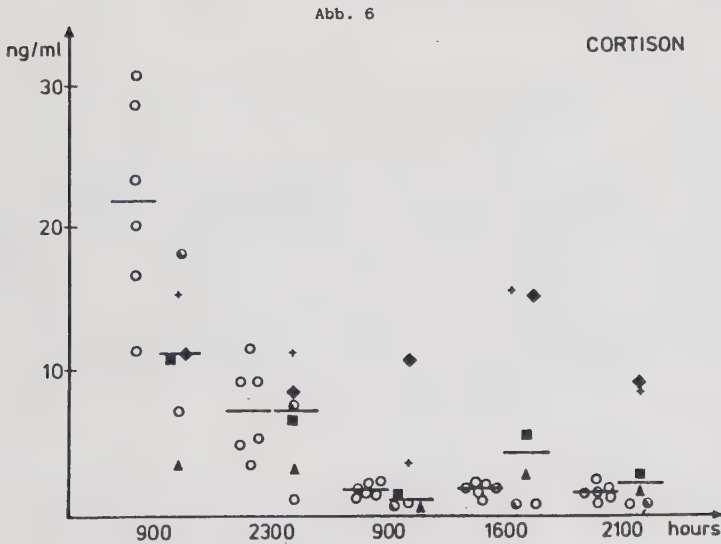
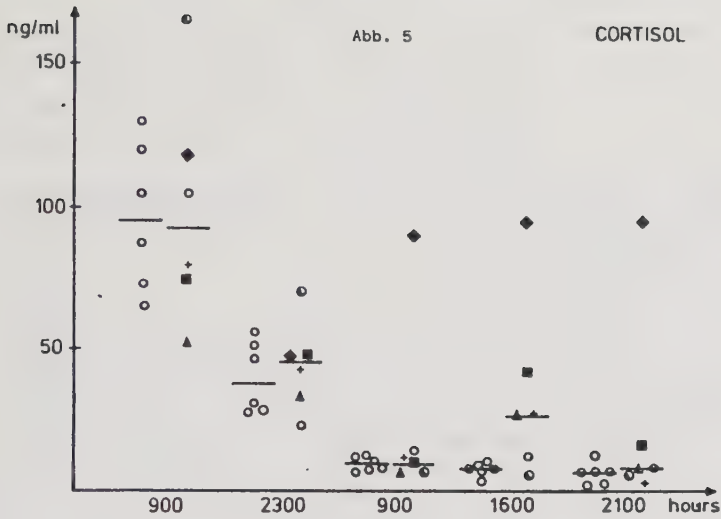


Abb. 5 und 6: Cortisol- und Cortison-Plasmakonzentration vor (9.00h, 23.00h) und nach (9.00h, 16.00h und 21.00h) 2mg-Dexamethason. (Patienten = rechte Säule)

### Steroid-Quotienten

Bei den Patienten mit endogener Depression sind die Quotienten von Cortisol zu 11-Desoxycortisol um 9.00h vor Dexamethason-Gabe im Vergleich zu normalen Kontrollpersonen signifikant ( $p < 0.025$ ) erhöht (Abb. 7). Nach Dexamethason sind die Mediane bei Patienten wieder deutlich höher als bei normalen Kontrollpersonen, wobei die Differenz um 21.00h statistisch signifikant erhöht ist ( $p < 0.05$ ).

Die Mediane der B/DOC-Quotienten waren bei Patienten alle höher als bei gesunden Kontrollpersonen, wobei die Differenzen um 23.00h vor Dexamethason ( $p < 0.05$ ) und um 16.00h ( $p < 0.025$ ) und 21.00h ( $p < 0.05$ ) nach Dexamethason wieder signifikant waren (Abb. 8).

### Diskussion der Ergebnisse

Die Daten der Multisteroid-Analyse vor und nach 2 mg Dexamethason bei Patienten und Kontrollpersonen zeigten, daß keines der untersuchten Steroide herausragend zwischen den beiden Gruppen diskriminiert. Nach Dexamethason-Gabe reagierten die 5 untersuchten Steroide B, DOC, S, F und E nicht gleichsinnig. Wenn die Konzentration des einen Steroids erhöht ist (z.B. F), kann die seiner biosynthetischen Vorstufe 11-Desoxycortisol oder seines Gleichgewichts-Steroids Cortison erniedrigt sein. Ein Vergleich der F:S-

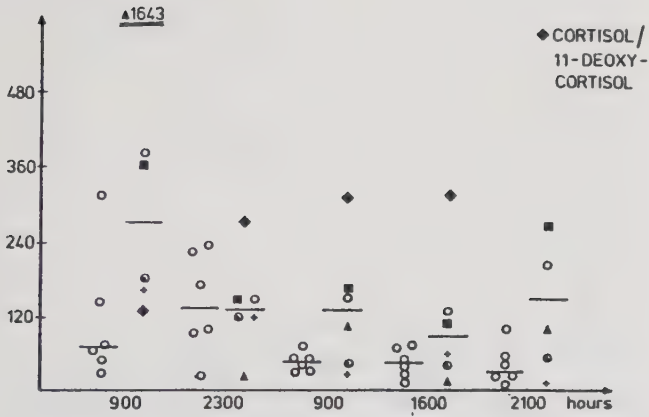


Abb. 7

Cortisol/11-Deoxycortisol-Quotienten errechnet aus Abb. 4, 5 und 6 (Patienten = rechte Säule).

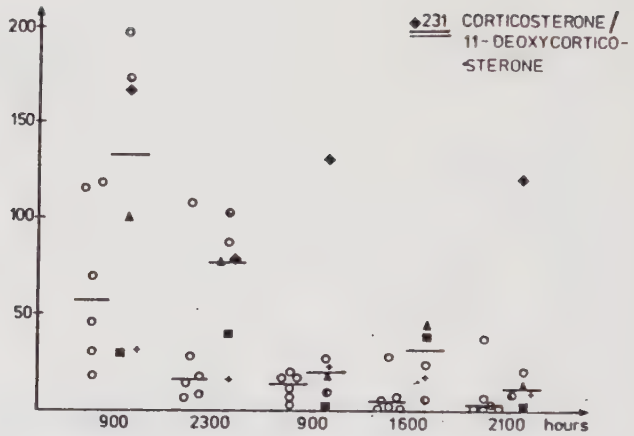


Abb. 8

Corticosteron/11-Deoxycorticosteron-Quotienten errechnet aus Abb. 1 und 2 (Patienten = rechte Spalte).

und B:DOC-Quotienten zeigt, daß diese bei den Patienten gegenüber den Kontrollpersonen erhöht sind. Ganguly et al. (1977) haben gezeigt, daß die Aktivität dieses Enzyms von der peripheren Bioverfügbarkeit des hypophysären ACTH abhängt. Durch Messung von Substrat, 11-Desoxycortisol bzw. 11-Desoxycorticosteron und Produkt Cortisol bzw. Corticosteron läßt sich somit auf die biologische Aktivität der durch ACTH stimulierten 11 $\beta$ -Hydroxylase schließen. Die im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhten F:S- und B:DOC-Quotienten bei den Patienten mit endogener Depression können als Hinweis für erhöhte ACTH-Sekretion angesehen werden. In einer neueren Arbeit haben Kramer et al. (1983) durch in vitro-Versuche bestätigen können, daß nach akuter Gabe von ACTH zu Nebennierenrindenzellkulturen die Synthese von Cortisol aus 11-Desoxycortisol bzw. von Corticosteron aus 11-Desoxycorticosteron beschleunigt wird. Dies bestätigt das hier vorgeschlagene Modell, wonach die hypophysäre ACTH-Aktivität indirekt durch den Effekt auf die adrenale 11 $\beta$ -Hydroxylase abgeschätzt werden kann.

## II. C. EINFLUß DER ERWEITERTEN STEROID-ANALYSE AUF DIE DIAGNOSTISCHE VALIDITÄT DES DEXAMETHASON-SUPPRESSIONS-TESTS BEI PATIENTEN MIT DEPRESSION

### II. C. 1. Einleitung

Die vorgenannten Untersuchungen haben gezeigt, daß unterschiedliche Plasmasteroide ein unterschiedliches Suppressionsverhalten nach Dexamethason haben. Daraus ergibt sich, daß die Empfindlichkeit des Dexamethason-Tests, d.h. die Wahrscheinlichkeit, ein pathologisches DST-Ergebnis bei Patienten mit Depression zu finden, sich durch Anwendung der Multisteroidanalyse erhöht. Neben Cortisol hat sich das Corticosteron als besonders reagibel gegenüber Stimations- und Suppressions-Tests erwiesen, so daß es am geeignetsten erscheint, neben Cortisol gemessen zu werden. Außerdem haben Untersuchungen von Holsboer et al. (1983, 1984c, 1986b) erstmals gezeigt, daß pathologische DST-Ergebnisse, d.h. nicht-supprimierte Cortisolwerte nach Dexamethason, mit niedrigen Dexamethason-Plasmasspiegeln assoziiert sind. Dieser, in der Zwischenzeit auch von anderen Autoren replizierte Befund, erfordert, daß es bei einem Multisteroid-DST Dexamethason mitbestimmt wird.

## II. C. 2. Methodik

111 konsekutiv aufgenommene stationäre Patienten wurden untersucht. Alle Patienten wurden zur Behandlung einer depressiven Erkrankung stationär aufgenommen und hatten auf der Hamilton-Skala (21-Punkte-Version) einen Wert von 18 oder darüber. Die Patientendaten gehen aus Tabelle 5 hervor. Alle Patienten unterzogen sich einer vollständigen medizinischen und körperlichen Untersuchung und waren alle frei von irgendwelchen medizinischen Erkrankungen, die den DST beeinflussen könnten. Alle Patienten gaben ihr informiertes Einverständnis. Um Medikamentenentzugseffekte zu vermeiden, die falsch positive DST-Ergebnisse provozieren können, wurden alle Patienten, die mit Psychopharmaka vorbehandelt waren, auf ihrer Medikation belassen, während unbehandelte Patienten medikationsfrei blieben.

Nach stationärer Aufnahme wurden die Punkte auf der Hamilton-Depressions-Skala festgestellt und ihr Körpergewicht gemessen. Vier Tage später wurden diese Messungen wiederholt. Die Diagnosen aller Patienten wurden von zwei Psychiatern gemeinsam, entsprechend der RDC-Klassifikation, der DSM-III-Klassifikation und der ICD-9-Klassifikation durchgeführt. Am Tag 4 wurden Plasmaproben um 8.00h, 16.00h und 23.00h abgenommen, nachdem um 23.00h 1.5 mg Dexamethason oral appliziert wurde. Diese Dosierung wurde gewählt, da dadurch noch Plasma-Dexamethason-Konzentrationen erreicht werden, die gut mit der zur Verfügung stehenden RIA-

Tabelle 5

## PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND MULTISTEROID-DST-ERGEBNISSE

| Pat. age sex | HRS-score |       | Gewicht |       | Speichel F (ng/ml) |      | Plasma F (ng/ml) |        | Plasma B (ng/ml) |       | Plasma Dex (ng/ml) |        |
|--------------|-----------|-------|---------|-------|--------------------|------|------------------|--------|------------------|-------|--------------------|--------|
|              | Tag 1     | Tag 4 | HRS     | Tag 1 | Tag 4              | kg   | 8.00h            | 16.00h | 23.00h           | 8.00h | 16.00h             | 23.00h |
| S1           | 16        | 20    | +4      | 55.6  | 55.5               | -0.1 | 0.324            | 0.908  | 0.753            | 18.9  | 81.0               | 58.1   |
| S2           | 36        | 32    | -4      | 55.9  | 56.2               | +0.3 | 0.399            | 0.323  | 0.640            | 10.8  | 9.4                | 10.7   |
| S3           | 22        | 12    | -10     | 78.8  | 78.7               | -0.1 | 0.246            | 0.182  | 0.363            | 13.8  | 11.0               | 9.1    |
| S4           | 37        | 35    | -2      | 80.5  | 80.1               | -0.4 | 2.899            | *      | 0.976            | 51.6  | 120.0              | 236.6  |
| S5           | 15        | 26    | +11     | 62.4  | 62.3               | -0.1 | 0.234            | 0.285  | 0.249            | 7.9   | 8.0                | 12.3   |
| S6           | 24        | 23    | -1      | 59.1  | 56.9               | -2.2 | 0.650            | 1.108  | 0.479            | 46.3  | 72.8               | 120.3  |
| S7           | 38        | 23    | -15     | 71.3  | 73.0               | +1.7 | 0.191            | 0.238  | 0.177            | 91.5  | 93.3               | 98.2   |
| S8           | 31        | 5     | -16     | 71.0  | 70.4               | -0.3 | 0.464            | 0.260  | 0.612            | 13.2  | 10.9               | 13.4   |
| S9           | 17        | 26    | +9      | 63.2  | 62.5               | -0.7 | 0.671            | 0.872  | 0.532            | 16.4  | 5.9                | 11.0   |
| S10          | 15        | 4     | -11     | 55    | 54                 | -1   | 0.360            | 1.026  | 0.755            | 16.6  | 145.0              | 111.6  |
| S11          | 16        | 17    | +1      | 60    | 62.1               | +2.1 | 0.383            | 0.372  | 0.317            | 16.9  | 11.6               | 13.6   |
| S12          | 20        | 18    | -2      | 94    | 92.2               | -1.8 | 0.299            | 0.329  | 0.312            | 10.2  | 8.6                | 15.2   |
| S13          | 20        | 18    | -2      | 57.7  | 60.3               | +2.6 | 0.463            | 0.307  | 0.337            | 8.5   | 11.0               | 21.5   |
| S14          | 16        | 11    | -5      | 75.3  | 75.5               | +0.2 | *                | 0.343  | 0.315            | 16.6  | 14.9               | 67.0   |
| S15          | 23        | 18    | -5      | 62.5  | 62.8               | +0.3 | 0.584            | 0.839  | *                | 23.2  | 62.3               | 104.6  |
| S16          | 28        | 28    | +2      | 61.0  | 60.3               | -0.7 | 1.102            | 1.603  | 0.594            | 175.7 | 164.6              | 30.6   |
| S17          | 23        | 32    | +9      | 96    | 94                 | -2   | 0.644            | 0.223  | 0.094            | 14.9  | 15.5               | 18.3   |
| S18          | 33        | 36    | +3      | 58.5  | 58.0               | -0.5 | 0.819            | 0.610  | 1.270            | 93.0  | 115.9              | 127.3  |
| S19          | 14        | 14    | 0       | 100   | 100                | 0    | 0.214            | 0.337  | 0.510            | 10.3  | 14.1               | 9.0    |
| S20          | 22        | 16    | -6      | 65.0  | 64.6               | -0.4 | 0.172            | 0.589  | 0.304            | 42.9  | 174.1              | 120.5  |
| S21          | 19        | 17    | -2      | 77.5  | 77.4               | -0.1 | 0.395            | 0.269  | *                | 14.8  | 17.5               | 27.1   |
| S22          | 22        | 12    | -10     | 70.6  | 71.8               | +1.2 | 0.117            | *      | 0.284            | 9.0   | 2.6                | 1.1    |
| S23          | 16        | 16    | 0       | 57.7  | 57.7               | 0    | 0.187            | 0.209  | 0.277            | 8.7   | 64.0               | 68.5   |
| S24          | 18        | 8     | 10      | 70.0  | 69.5               | -0.5 | 0.302            | 0.066  | 0.154            | 18.9  | 19.4               | 39.7   |
| S25          | 38        | 30    | -8      | 54.7  | 53.6               | -1.1 | 0.137            | 0.111  | 0.041            | 10.9  | 5.4                | 8.2    |
| S26          | 22        | 16    | -6      | 60.6  | 61.5               | +0.9 | 0.141            | 1.134  | 0.993            | 11.5  | 6.8                | 25.1   |
| S27          | 30        | 19    | -11     | 67.8  | 68.4               | 0.6  | 1.349            | 0.708  | 0.469            | 22.0  | 63.8               | 48.4   |
| S28          | 20        | 10    | -10     | 86.0  | 86.6               | +0.6 | 0.334            | 0.505  | 0.451            | 11.4  | 8.1                | 10.8   |
| S29          | 25        | 15    | -10     | 58.8  | 59.7               | +0.9 | 0.549            | 0.420  | 0.532            | 8.2   | 5.8                | 10.9   |
| S30          | 28        | 18    | -10     | 76.6  | 75.0               | -1.6 | 0.638            | 0.638  | 0.594            | 13.1  | 10.8               | 5.7    |
| S31          | 13        | 15    | +2      | 63.8  | 63.0               | -0.8 | 0.479            | 0.590  | 0.685            | 14.4  | 12.7               | 20.2   |
| S32          | 25        | 18    | +7      | 102.5 | 102.7              | +0.2 | 0.544            | 0.542  | 0.406            | 11.7  | 10.0               | 26.5   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 0.9                | 0.1    |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 0.4                | 0.7    |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 255                | 89     |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       | 240                | 34.4   |
|              |           |       |         |       |                    |      |                  |        |                  |       |                    |        |

Tabelle 5, Fortsetzung

| Pat. | age | sex | Tag 1 | Tag4  | HRS   | Tag 1 | Tag 4 | kg    | Speichel F (ng/ml) |        | Plasma F (ng/ml) |       | Plasma B (ng/ml) |        | Plasma Dex (ng/ml) |        |        |      |
|------|-----|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------------|--------|------------------|-------|------------------|--------|--------------------|--------|--------|------|
|      |     |     |       |       |       |       |       |       | 8.00h              | 16.00h | 23.00h           | 8.00h | 16.00h           | 23.00h | 8.00h              | 16.00h | 23.00h |      |
| S33  | 26  | 32  | +6    | 57.0  | 56.7  | -0.3  | 0.570 | 1.06  | 0.513              | 30.5   | 56.4             | 213.3 | 0.2              | 0.7    | 3.6                | 223    | *44    | 38.0 |
| S34  | 30  | 28  | -2    | 52.8  | 54.0  | +1.2  | 0.389 | 0.300 | 0.420              | 15.9   | 8.6              | 118.7 | 0.1              | 0.1    | 6.6                | 378    | 137    | 41.2 |
| S35  | 18  | 11  | -7    | 82.0  | 82.5  | +0.5  | 0.343 | 0.321 | 0.293              | 31.1   | 15.8             | 10.8  | 0.5              | 0.1    | 1.4                | 404    | 173    | 71.0 |
| S36  | 31  | 26  | -5    | 48.5  | 48.7  | +0.2  | 0.197 | 0.280 | 0.145              | 7.6    | 12.8             | 9.1   | 0.1              | 0.3    | 0.4                | 179    | 34     | 17.6 |
| S37  | 27  | 20  | -7    | 63.6  | 65.5  | +1.9  | 0.296 | 0.203 | 0.265              | 74.3   | 71.9             | 20.8  | 3.0              | 1.7    | 1.5                | *110   | *40    | 12.5 |
| S38  | 30  | 20  | -10   | 58    | 59    | +1.5  | 0.393 | 0.285 | 0.379              | 11.0   | 134.3            | 136.3 | 1.6              | 2.4    | 1.8                | *124   | *24    | 8.6  |
| S39  | 34  | 19  | -5    | 61.9  | 61.0  | -0.9  | 0.333 | 0.246 | 0.189              | 10.8   | 20.9             | 24.3  | 0.1              | 0.8    | 2.6                | 194    | 44     | 22.0 |
| S40  | 14  | 24  | +10   | 71.2  | 71.0  | -0.2  | 0.186 | 0.196 | 0.193              | 6.5    | 3.3              | 13.1  | 0.6              | 0.6    | 2.2                | 179    | 51     | 29.6 |
| S41  | 17  | 22  | +5    | 103.5 | 103.8 | +0.3  | 0.338 | 0.531 | 0.269              | 28.3   | 84.1             | 51.2  | 3.2              | 2.4    | 3.3                | 205    | *62    | 31.2 |
| S42  | 38  | 38  | 0     | 75.0  | 75.0  | 0     | 0.277 | 0.137 | 0.933              | 16.1   | 11.4             | 34.4  | 0.9              | 0.4    | 3.1                | 306    | 152    | 79.2 |
| S43  | 14  | 10  | -4    | 57.0  | 56.7  | -0.3  | 1.01  | 0.853 | 2.449              | 26.5   | 12.8             | 11.8  | 2.4              | 1.6    | -                  | 430    | 183    | -    |
| S44  | 13  | 8   | -5    | 73.6  | 73.0  | -0.6  | 1.742 | 1.776 | 2.050              | 12.8   | 11.9             | 11.3  | 0.2              | 0.3    | 0.2                | 401    | 109    | 48.8 |
| S45  | 13  | 29  | +6    | 73.2  | 72.5  | -0.7  | 2.484 | 2.789 | 2.633              | 10.5   | 6.7              | 13.4  | 0.4              | 0.2    | 0.2                | 178    | 150    | 48.2 |
| S46  | 12  | 23  | +11   | 80.0  | 80.5  | -0.5  | 3.320 | 3.247 | 3.082              | 11.7   | 18.3             | 15.0  | 0.3              | 0.3    | 2.4                | 260    | 119    | 57.6 |
| S47  | 21  | 23  | +1    | 61.0  | 59.5  | -0.5  | 3.411 | 3.211 | 2.710              | 37.9   | 16.9             | 18.5  | 1.2              | 0.4    | 0.5                | 255    | 74     | 28.4 |
| S48  | 17  | 9   | -8    | 64.5  | 66.5  | +2.0  | 3.092 | 2.270 | 2.023              | 29.0   | 26.1             | 27.0  | 3.4              | 3.2    | 1.3                | 336    | 166    | 66.0 |
| S49  | 29  | 29  | 0     | 47.0  | 47.7  | +0.7  | 1.597 | *     | 1.510              | 39.8   | 41.3             | 10.8  | 1.2              | 1.2    | 0.1                | 288    | *92.0  | 31.0 |
| S50  | 17  | 13  | -4    | 55.6  | 53.5  | -2.0  | 1.013 | 1.167 | 1.012              | 14.1   | 10.1             | 12.7  | 0.1              | 0.1    | 0.9                | 396    | 177    | 64.0 |
| S51  | 20  | 24  | +4    | 67.3  | 66.0  | -1.3  | 0.844 | 0.647 | 0.650              | 18.9   | 10.5             | 20.5  | 1.7              | 2.0    | 5.3                | 292    | 67     | 38.2 |
| S52  | 16  | 21  | +5    | 68.7  | 69.0  | +0.3  | 2.760 | 1.925 | 0.629              | 155.6  | 121.1            | 58.6  | 7.2              | 5.4    | 3.6                | *145   | *45    | 15.4 |
| S53  |     |     |       |       |       |       |       |       | excluded           |        |                  |       |                  |        |                    |        |        |      |
| S54  | 17  | 15  | -2    | 72    | 73    | +1    | 0.379 | 0.299 | 0.400              | 21.1   | 8.1              | 40.9  | 0.1              | 0.4    | 1.5                | 173    | 49     | 25.2 |
| S55  | 24  | 25  | +2    | 67.2  | 66.1  | -0.9  | 2.593 | 0.631 | 1.643              | 187    | 86.9             | 222.0 | 10.7             | 15.8   | 14.8               | *164   | *55    | 36.6 |
| S56  | 29  | 12  | -17   | 55.0  | 55.5  | 0.5   | 0.396 | 0.256 | 0.286              | 21.3   | 15.2             | 7.8   | 0.1              | 0.8    | 0.2                | 314    | 91     | 38.3 |
| S57  | 12  | 10  | -2    | 78.5  | 78.5  | 0     | 0.349 | 0.266 | 0.493              | 16.9   | 15.0             | 8.6   | 0.6              | 0.1    | 0.1                | 397    | 128    | 46.4 |
| S58  | 25  | 26  | +1    | 61.5  | 62.3  | +0.8  | 0.340 | 0.310 | 0.220              | 15.1   | 4.6              | 9.5   | 0.1              | 0.1    | 0.1                | 365    | 86     | 34.4 |
| S59  | 34  | 34  | 0     | 47.5  | 48.3  | 0.8   | 0.304 | 0.998 | 3.366              | 25.8   | 24.3             | 151.0 | 1.4              | 1.6    | 6.1                | 265    | 69     | 36.4 |
| S60  | 22  | 22  | 0     | 81.5  | 80.0  | -1.5  | 0.800 | 0.618 | 0.341              | 15.9   | 21.9             | -     | 0.1              | 0.1    | -                  | 205    | 63     | -    |
| S61  | 26  | 24  | -2    | 70.0  | 70.0  | 0     | 0.373 | 0.243 | 0.468              | 17.0   | 14.4             | 10.1  | 0.2              | 0.2    | 0.2                | 403    | 139    | 41.6 |
| S62  | 17  | 25  | +6    | 83.0  | 84.2  | +1.2  | 4.863 | 1.496 | 1.840              | 200.7  | 115.3            | 121.4 | 4.9              | 2.0    | 3.9                | *154   | *40    | 26.0 |
| S63  | 17  | 5   | -12   | 79.5  | 79.5  | 0     | 0.487 | 0.406 | 4.343              | 5.4    | 23.6             | 132.9 | 0.2              | 1.1    | 12.9               | 227    | 50     | 31.2 |
| S64  | 29  | 21  | -7    | 68.5  | 68.7  | 0.2   | 1.646 | 2.642 | 1.160              | 144.4  | 143.0            | -     | 3.9              | 3.8    | -                  | *171   | *56    | -    |
| S65  | 35  | 34  | +1    | 65.4  | 65.1  | -0.3  | 1.464 | 1.001 | 1.313              | 110.1  | 103.2            | 121   | 8.5              | 3.2    | 6.1                | *133   | *46    | 20.0 |
| S66  | 31  | 28  | -3    | 78.3  | 76.7  | -1.6  | 0.297 | 0.249 | 0.147              | 13.8   | 10.9             | 10.0  | 1.4              | 1.3    | 1.6                | 443    | 222    | 71.4 |

Tabelle 5, Fortsetzung

| Pat. age sex | HRS-score |       | Gewicht |       | Speichel F (ng/ml) |      | Plasma F (ng/ml) |        | Plasma B (ng/ml) |       | Plasma Dex (ng/ml) |        |       |        |        |      |      |      |
|--------------|-----------|-------|---------|-------|--------------------|------|------------------|--------|------------------|-------|--------------------|--------|-------|--------|--------|------|------|------|
|              | Tag 1     | Tag 4 | HRS     | Tag 1 | Tag 4              | kg   | 8.00h            | 16.00h | 23.00h           | 8.00h | 16.00h             | 23.00h | 8.00h | 16.00h | 23.00h |      |      |      |
| S67          | 36        | 32    | -4      | 66.7  | 65.5               | -1.2 | 0.219            | 0.188  | 0.195            | 11.4  | 11.9               | -      | 1.2   | 1.4    | -      | 375  | 105  | -    |
| S68          | 30        | 23    | -7      | 58.7  | 59.0               | +0.3 | 0.179            | 0.192  | 0.146            | 8.1   | 8.2                | 8.7    | 1.2   | 1.6    | 2.0    | 418  | 120  | 33.0 |
| S69          | 25        | 15    | -10     | 71.0  | 71.0               | 0    | 0.124            | 0.061  | 0.131            | 12.5  | 9.4                | 17.5   | 0.4   | 0.2    | 1.8    | 282  | 97   | 33.4 |
| S70          | 27        | 18    | -9      | 98.0  | 99.1               | +1.1 | 0.332            | 0.164  | 0.163            | 11.3  | 10.5               | 11.9   | 0.6   | 0.8    | 0.7    | 439  | 161  | 49.2 |
| S71          | 28        | 28    | 0       | 59.5  | 58.8               | -0.7 | 0.092            | -      | 0.473            | 14.4  | 30.5               | 46.5   | 0.1   | 0.2    | 1.2    | 399  | 180  | 34.0 |
| S72          | 38        | 31    | -7      | 54.0  | 54.3               | +0.3 | 0.293            | 0.173  | 0.127            | 10.0  | 8.6                | 12.0   | 0.1   | 0.1    | 0.1    | 209  | 67   | 20.6 |
| S73          |           |       |         |       |                    |      | excluded         |        |                  |       |                    |        |       |        |        |      |      |      |
| S74          | 23        | 32    | +9      | 96.0  | 94.0               | -2.0 | 0.484            | 0.264  | 0.091            | 10.5  | 11.0               | 12.6   | 0.1   | 0.1    | 0.1    | 486  | 190  | 72.3 |
| S75          | 21        | 8     | -13     | 81.5  | 81.5               | 0    | 0.539            | 0.735  | 1.126            | 49.0  | 60.2               | 111.4  | 0.6   | 0.7    | 2.9    | *305 | *101 | 39.2 |
| S76          | 26        | 14    | -12     | 63.0  | 64.2               | 1.2  | 0.106            | -      | 0.798            | 12.5  | 12.5               | 18.3   | 0.1   | 0.1    | 0.1    | -    | -    | 36.6 |
| S77          | 27        | 20    | -7      | 51.9  | 51.9               | 0.0  | 0.803            | 1.293  | 0.827            | 9.7   | 19.6               | 44.8   | 0.1   | 0.1    | 4.1    | 141  | 51   | 12.4 |
| S78          | 10        | 17    | +7      | 73.0  | 74.0               | 1.0  | 0.411            | 0.274  | 0.315            | 11.6  | 10.8               | 9.5    | 0.1   | 0.1    | 0.1    | 427  | 177  | 51.0 |
| S79          | 28        | 19    | -9      | 99.0  | 99.3               | +0.3 | 0.444            | -      | 0.313            | 9.8   | 9.3                | 10.9   | 0.1   | 0.1    | 0.4    | -    | 318  | 55.8 |
| S80          | 29        | 23    | -6      | 41.0  | 41.0               | 0    | 0.402            | 0.462  | 0.367            | 15.5  | 11.7               | 29.5   | 0.1   | 0.1    | 0.3    | 481  | 122  | 35.6 |
| S81          | 37        | 28    | -9      | 96.0  | 96.6               | +0.6 | 0.598            | 0.688  | 2.240            | 47.1  | 82.5               | 136.2  | 0.8   | 1.7    | 3.7    | *302 | *100 | 26.0 |
| S82          | 14        | 10    | -4      | 43.0  | 43.4               | +0.4 | 0.412            | 0.419  | 0.216            | 11.4  | 12.1               | 17.8   | 0.1   | 0.1    | 0.2    | 550  | 131  | 40.7 |
| S83          | 33        | 33    | 0       | 79.8  | 80.4               | +0.6 | 0.491            | 0.351  | 0.338            | 18.9  | 16.7               | 97.1   | 0.1   | 0.1    | 4.1    | 474  | 249  | 54.5 |
| S84          | 21        | 9     | -12     | 60.8  | 62.3               | +1.5 | 0.278            | 0.230  | 0.107            | 13.5  | 13.9               | 24.7   | 0.1   | 0.1    | 0.1    | 214  | 68   | 21.6 |
| S85          | 28        | 30    | +2      | 104   | 103.2              | -0.8 | 0.349            | 0.502  | 0.458            | 22.0  | 59.5               | 99.3   | 0.1   | 1.6    | 3.9    | 499  | *181 | -    |
| S86          | 24        | 19    | +5      | 74.0  | 74.4               | +0.4 | 0.549            | 0.188  | 0.419            | 14.0  | 18.6               | 24.7   | 0.1   | 0.1    | 0.5    | 491  | 270  | 29.2 |
| S87          | 34        | 35    | -1      | 51.8  | 51.1               | -0.7 | 0.092            | 0.061  | 0.067            | 23.8  | 45.2               | 23.0   | 0.1   | 0.5    | 0.1    | 470  | *157 | 98   |
| S88          | 32        | 28    | -4      | 54.0  | 53.9               | -0.1 | 0.287            | 0.182  | 0.193            | 19.0  | 22.0               | 19.2   | 0.1   | 0.1    | 0.1    | 281  | 89   | 58   |
| S89          | 31        | 30    | -1      | 47    | 46.5               | -0.5 | 0.235            | 0.126  | 0.107            | 18.9  | 17.7               | 23.4   | 0.1   | 0.1    | 0.2    | 519  | 137  | 41.4 |
| S90          | 33        | 33    | 0       | 74.0  | 73.9               | -0.1 | 0.234            | 0.193  | 0.128            | 11.4  | 10.0               | 13.2   | 0.1   | 0.1    | 0.2    | 500  | 225  | 70.2 |
| S91          | 18        | 12    | -6      | 59.6  | 61.6               | -2.0 | -                | 0.389  | 3.089            | 18.8  | 41.5               | 144    | 1.7   | 2.0    | 8.3    | 265  | *80  | 31.0 |
| S92          | 15        | 12    | -3      | 70.3  | 72.2               | -1.9 | 0.173            | 0.312  | -                | 9.7   | 7.6                | 12.3   | 0.5   | 0.6    | 0.5    | 245  | 57   | 16.4 |
| S93          | 23        | 21    | -2      | 69.5  | 68.5               | -1.0 | 0.738            | 0.838  | 0.984            | 10.5  | 9.3                | 12.9   | 0.1   | 0.2    | 0.6    | 377  | 151  | 39.4 |
| S94          | 15        | 9     | -6      | 75.7  | 75.0               | -0.7 | 0.671            | 0.307  | 0.466            | 18.3  | 15.2               | 19.5   | 1.5   | 1.3    | 0.1    | 536  | 369  | 109  |
| S95          | 19        | 19    | 0       | 34.1  | 37.5               | +3.4 | -                | 1.000  | 0.329            | 23.6  | 39.6               | 22.0   | 2.8   | 2.2    | 0.2    | 225  | 180  | 33.6 |
| S96          |           |       |         |       |                    |      | 0.509            | 0.456  | -                | 19.9  | 37.1               | 91.9   | 0.3   | 1.5    | 2.6    | 304  | 93   | 32.3 |
| S97          |           |       |         |       |                    |      | 0.378            | 0.422  | 0.311            | 18.4  | 3.8                | 11.2   | 0.2   | 0.1    | 0.5    | 467  | 166  | 53.4 |
| S98          | 35        | 34    | -1      | 72.2  | 72.2               | 0    | -                | -      | -                | 12.4  | 159.3              | 120.0  | 0.2   | 3.6    | 3.2    | 312  | *113 | 50.1 |
| S99          | 30        | 29    | -1      | 98.7  | 96.9               | -1.8 | 0.321            | 1.073  | 0.306            | 21.0  | 95.3               | 53.6   | 0.8   | 3.9    | 1.7    | 238  | *86  | 26.4 |

i  
58  
i

Tabelle 5, Fortsetzung

| Pat.age | sex | HRS-score |       | Gewicht |       | Speichel F (ng/ml) |      | Plasma F (ng/ml) |        | Plasma B (ng/ml) |       | Plasma Dex (ng/mL) |        |       |        |        |      |       |      |
|---------|-----|-----------|-------|---------|-------|--------------------|------|------------------|--------|------------------|-------|--------------------|--------|-------|--------|--------|------|-------|------|
|         |     | Tag 1     | Tag 4 | HRS     | Tag 1 | Tag 4              | kg   | 8.00h            | 16.00h | 23.00h           | 8.00h | 16.00h             | 23.00h | 8.00h | 16.00h | 23.00h |      |       |      |
| S100    |     | 16        | 17    | +1      | 90.9  | 89.1               | -1.8 | 0.542            | 0.239  | 0.159            | 9.2   | 10.8               | 8.1    | 0.9   | 0.4    | 0.9    | 465  | 178.0 | 58.0 |
| S101    |     | 20        | 8     | -12     | 57.7  | 60.3               | +2.6 | 0.200            | 0.143  | 0.200            | 12.2  | 18.7               | 66.4   | 1.1   | 1.1    | 3.9    | 296  | 73    | 52.0 |
| S102    |     | 20        | 21    | +1      | 58.4  | 56.7               | -1.7 | 0.347            | 0.126  | 0.145            | 19.8  | 16.5               | 17.5   | 1.8   | 0.7    | 0.1    | 651  | 261   | 68.0 |
| S103    |     | 20        | 13    | -7      | 52.3  | 53.6               | +1.3 | 0.293            | 0.192  | 0.111            | 6.9   | 10.7               | 10.4   | 0.1   | 0.1    | 0.1    | 357  | 137   | 72   |
| S104    |     | 21        | 5     | -16     | 67    | 68.0               | +1.0 | 0.090            | -      | 0.029            | 8.91  | 11.2               | 18.3   | 1.7   | 0.9    | 1.2    | 273  | 81    | 26.6 |
| S105    |     | 20        | 18    | -2      | 72.0  | 71.0               | -1.0 | 0.291            | 0.114  | 0.216            | 10.3  | 12.8               | 32.7   | 0.7   | 0.5    | 2.2    | 248  | 86    | 22.0 |
| S106    |     | 30        | 28    | -2      | 61.2  | 61.0               | -0.2 | 0.267            | 0.911  | 0.072            | 50.2  | 130.2              | 122.5  | 2.4   | 3.3    | 4.8    | *304 | *121  | 64.0 |
| S107    |     | 17        | 15    | -2      | 60.0  | 60.0               | 0.0  | 0.487            | 0.181  | 0.074            | 18.3  | 20.1               | 15.6   | 0.9   | 0.9    | 0.1    | 801  | 262   | 64.0 |
| S108    |     | 10        | 5     | -5      | 75.8  | 75.8               | 0.0  | 0.317            | 0.219  | 0.102            | 10.9  | 10.0               | 13.2   | 0.8   | 0.7    | 0.1    | 665  | 217   | 62.0 |
| S109    |     | 24        | 25    | +1      | 70.7  | 70.8               | 0.1  | 0.070            | 0.070  | 0.292            | 0.9   | 10.1               | 17.8   | 0.1   | 0.7    | 0.1    | 146  | 85    | 26.8 |
| S110    |     | 23        | 21    | -2      | 51.6  | 51.3               | -0.3 | 0.32             | 0.47   | 0.42             | 11.5  | 15.0               | 33.4   | 0.9   | 0.8    | 1.9    | 375  | 105   | 34.1 |
| S111    |     |           |       |         |       |                    |      | excluded         |        |                  |       |                    |        |       |        |        |      |       |      |
| S112    |     | 25        | 13    | -12     | 55.5  | 55.6               | +0.1 | -                | 0.89   | -                | 15.6  | 16.5               | 14.6   | 0.2   | 0.3    | 0.1    | 320  | 130   | 50.8 |
| S113    |     | 10        | 12    | +2      | 81.6  | 80.4               | -1.2 | 0.255            | 0.211  | 0.508            | 20.2  | 58.4               | 77.4   | 1.0   | 3.7    | 6.7    | 427  | *165  | 80.5 |
| S114    |     | 21        | 30    | +9      | 76.5  | 74.4               | -1.9 | -                | -      | -                | 33.8  | 16.7               | 29.9   | 0.9   | 0.8    | 0.9    | 472  | 158   | 80.0 |

Meßmethode zugänglich sind. Darüberhinaus haben Berger und Mitarbeiter (1984) gezeigt, daß kein Unterschied zwischen Plasma-Cortisol-Werten nach 1 mg oder 1.5 mg Dexamethason bestehen. Auf der Grundlage unserer Normwerte für Kontrollpersonen mit einer ähnlichen Alters- und Geschlechtsverteilung wie in der vorliegenden Studie, wurde ein Post-DST-Cortisol-Wert oberhalb 50 ng/ml und ein Corticosteron-Wert oberhalb 1.5 ng/ml als Nicht-Suppression definiert. Diese Normwerte unterscheiden zwischen normalen Kontrollpersonen und Patienten mit Depression mit einer Spezifität von 94.2% für Post-DST-Cortisol und von 91.8% für Post-DST-Corticosteron.

Alle Steroidanalysen wurden am Ende der Studie durchgeführt, wobei das Laborpersonal gegenüber der klinischen Evaluation und das klinische Personal gegenüber den Laboranalysen blind blieb. Plasma-Cortisol, Corticosteron und Dexamethason wurden aus codierten Proben bestimmt, wobei die von Holsboer et al. (1983, 1986b) angegebenen Methoden zur Anwendung kamen.

Steroid-Korrelationen wandten Spearman-Tests und Mittelwertsvergleiche den U-Test an.

## II. C. 3. Ergebnisse

### C.3.1 Diagnostische Validität (Abbildung 9, 10, Tabelle 6)

Alle Berechnungen basieren auf der maximalen Plasma-Corticosteroid-Konzentration in einer der drei nach Dexamethason abgenommenen Plasma-Proben (8.00h, 16.00h, 23.00h). Berechnung der Sensitivität (Prozentzahl endogen depressiver Patienten oder melancholischer Patienten mit DST-Nicht-Suppression) und Spezifität (Prozentzahl nicht-endogen depressiver Patienten oder nicht-melancholischer Patienten mit DST-Suppression) wurden getrennt berechnet für Plasma-Cortisol-Referenz-Werte von 20 bis 90 ng/ml und für Plasma-Corticosteron-Werte von 1.2 bis 1.7 ng/ml (Tabelle 7). Außerdem wurde der positive, prädiktive Wert, adjustiert auf eine Prävalenz von 50% endogener oder melancholischer Patienten auf eine Plasma-Konzentration für Cortisol oder Corticosteron für verschiedene Referenzwerte angewandt. Auf der Grundlage eines Normwertes von 40 oder 50 ng/ml variieren die berechneten Empfindlichkeiten zwischen 34 und 44%, was den Werten, die von Stokes et al. (1984) angegeben wurden, ähnelt. Die Plasma-Corticosteron-Bestimmungen zeigten, daß die Sensitivität des DSTs, wenn er auf Corticosteron bezogen ist, wesentlich größer ist, als auf der Grundlage von Cortisolwerten. Eine kombinierte Bestimmung beider Steroide führt zu einer Sensitivität von 54.1%, während die Sensitivität, die lediglich auf Cortisolwerten basiert, nur 33% beträgt. Im Übergangsbereich, d.h. bei einer Post-DST-Plasma-

DIAGNOSTISCHE EIGENSCHAFTEN DES CORTISOL-DST

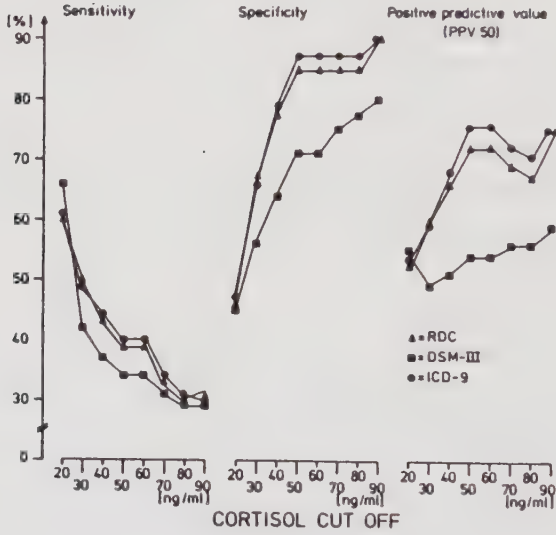


Abb. 9

# DIAGNOSTISCHE EIGENSCHAFTEN DES CORTICOSTERON-DST

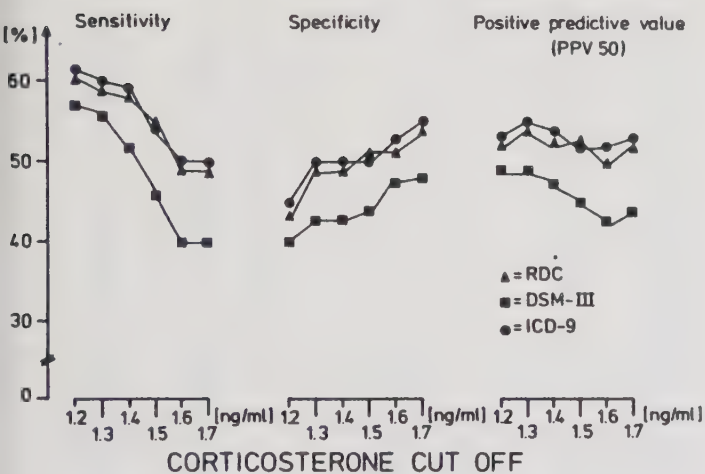


Abb. 10

Tabelle 6 DIAGNOSTISCHE PRÄZISION DES MULTISTEROID-DST FÜR VERSCHIEDENE DEPRESSIONSDIAGNOSEN IN ABHÄNGIGKEIT VON CORTISOL- UND CORTICOSTERON-CUT-OFF-WERTEN

|                                        | Cortisol (ng/ml) |      |      |      |      |      |      |      |      |      | DEX <sup>a</sup> -<br>korrigiert |      |      |      |      | Corticosterone (ng/ml) |  |  |  |  |
|----------------------------------------|------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----------------------------------|------|------|------|------|------------------------|--|--|--|--|
|                                        | 20               | 30   | 40   | 50   | 60   | 70   | 80   | 90   | 40   | 50   | 1.2                              | 1.3  | 1.4  | 1.5  | 1.6  | 1.7                    |  |  |  |  |
| Sensitivität                           |                  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |                                  |      |      |      |      |                        |  |  |  |  |
| % pos.DST                              | 58.3             | 43.5 | 36.1 | 30.6 | 30.6 | 26.9 | 25.0 | 23.2 | 30.4 | 26.1 | 59.2                             | 56.4 | 55.5 | 52.7 | 49.0 | 48.1                   |  |  |  |  |
| RDC                                    | 60.9             | 49.3 | 43.5 | 39.1 | 39.1 | 33.3 | 30.4 | 30.4 | 38.3 | 35.0 | 60.9                             | 59.4 | 57.9 | 55.1 | 49.3 | 49.3                   |  |  |  |  |
| DSM-III                                | 65.7             | 42.8 | 37.1 | 34.3 | 34.3 | 31.4 | 28.6 | 28.6 | 30.0 | 30.0 | 57.1                             | 54.3 | 51.4 | 45.7 | 40.0 | 40.0                   |  |  |  |  |
| ICD-9                                  | 61.4             | 48.6 | 44.3 | 40.0 | 40.0 | 34.3 | 31.4 | 30.0 | 39.3 | 36.1 | 61.4                             | 60.0 | 58.6 | 54.3 | 50.0 | 50.0                   |  |  |  |  |
| Spezifität                             |                  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |                                  |      |      |      |      |                        |  |  |  |  |
| RDC                                    | 46.1             | 66.7 | 76.9 | 84.6 | 84.6 | 84.6 | 84.6 | 89.7 | 84.4 | 90.6 | 43.6                             | 48.7 | 48.7 | 51.3 | 51.3 | 53.8                   |  |  |  |  |
| DSM-III                                | 45.2             | 56.2 | 64.4 | 71.2 | 71.2 | 75.3 | 76.7 | 79.5 | 69.4 | 75.8 | 39.7                             | 42.5 | 42.5 | 43.8 | 46.6 | 47.9                   |  |  |  |  |
| ICD-9                                  | 47.4             | 65.8 | 78.9 | 86.8 | 86.8 | 86.8 | 86.8 | 89.5 | 87.2 | 93.5 | 44.7                             | 50.0 | 50.0 | 50.0 | 52.6 | 55.3                   |  |  |  |  |
| Positiver<br>prädiktiver<br>Wert PPV50 |                  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |                                  |      |      |      |      |                        |  |  |  |  |
| RDC                                    | 53.0             | 59.8 | 65.7 | 72.2 | 72.2 | 68.8 | 66.7 | 75.0 | 71.0 | 78.9 | 52.1                             | 53.6 | 53.2 | 52.9 | 50.0 | 51.6                   |  |  |  |  |
| DSM-III                                | 54.6             | 49.4 | 50.7 | 54.0 | 54.0 | 55.7 | 55.8 | 59.2 | 49.5 | 55.4 | 48.7                             | 48.7 | 47.2 | 45.1 | 43.0 | 43.5                   |  |  |  |  |
| ICD-9                                  | 53.5             | 59.0 | 67.7 | 75.5 | 75.5 | 72.3 | 70.5 | 75.0 | 75.3 | 84.8 | 52.6                             | 54.6 | 54.1 | 51.9 | 51.6 | 52.6                   |  |  |  |  |

<sup>a</sup> DEX-korrigiert bedeutet, daß diejenigen DST-Ergebnisse, die um 8.00h Niedrigere Plasma-Dexamethason-Konzentration als 2000 pg/ml zeigten, in der Analyse nicht berücksichtigt wurden.

|                                      | ACTH <sup>1</sup> | F <sup>2</sup>      | F/S             |                     |
|--------------------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|---------------------|
|                                      | mean conc         | t-test <sup>3</sup> | mean ratio      | t-test              |
| DST-(ACTH <sup>1-3</sup> < 30 pg/ml) |                   |                     |                 |                     |
| ACTH                                 |                   |                     |                 |                     |
|                                      |                   |                     |                 |                     |
| DST+(ACTH <sup>1-3</sup> > 30 pg/ml) |                   |                     |                 |                     |
|                                      |                   |                     |                 |                     |
| DST- (F < 25 ng/ml)                  | 18.14 ± 2.85      | t=3.42<br>p < 0.001 | 39.89 ± 33.43   | t=4.94<br>p < 0.001 |
| DST+ (F > 25 ng/ml)                  | 48.06 ± 31.51     |                     | 191.44 ± 106.77 |                     |
| DST- (F/S < 100)                     | 18.30 ± 2.75      | t=3.06<br>p < 0.001 | 10.02 ± 4.91    | t=5.39<br>p < 0.001 |
| DST+ (F/S > 100)                     | 46.17 ± 31.58     |                     | 97.14 ± 56.17   |                     |
| F/S                                  |                   |                     |                 |                     |

Tabelle 7 : Mittelwerte von ACTH, Cortisol (F), 11-Deoxycortisol (S) und Cortisol/11-Deoxycortisol (F/S)-Quotienten nach 1 mg DST mit Blutentnahme um 16.00h. ACTH-Werte werden als Summe dieser Blutabnahmen (15.45h, 16.00h und 16.15h) in pg/ml angegeben. Cortisol und 11-Deoxycortisol in ng/ml.

konzentration zwischen 30 und 50 ng/ml erleichtert die zusätzliche Bestimmung von Corticosteron die Beurteilung des DSTs erheblich.

### C.3.2 Diagnostische Spezifität

Die diagnostische Spezifität (Abb. 9) betrug für die RDC-Diagnose endogene Depression 84.%, für die DSM-III-Diagnose Melancholie 71.2% und für die endogene Depression nach ICD-9 86.8% auf der Grundlage eines Plasma-Cortisol-Normwertes von 50 ng/ml. Wird der cut-off auf 60 ng/ml oder mehr erhöht, dann hat dies nur einen geringen Effekt auf die diagnostische Spezifität, während ein Absinken auf weniger als 50 ng/ml zu einer erheblichen Spezifitätsminderung führt. Untersuchungen der Corticosteron-DST-Ergebnisse zeigen, daß dieses Steroid die diagnostische Spezifität verschlechtert (Abb. 10), wobei sich je nach Corticosteron cut-off-Werte für RDC zwischen 43.6 und 54.8% und für DSM-III 39 bis 47.9% und für ICD-9 44 bis 55.3% ergeben.

Der positive, prädiktive Wert, bezogen auf eine Prävalenz von 50% endogen depressiver oder melancholischer Patienten in der Gesamtpopulation, ergab für einen cut-off von Plasma-Cortisol von 50 ng/ml 72% RDC, 54.0% DSM-III und 75% ICD-9. Wird der Referenzwert angehoben, dann verbessert sich der positiv prädiktive Wert nur mäßig, wobei gleichzeitig die Empfindlichkeit deutlich abnimmt.

### C.3.3 Einfluß von Alter, Geschlecht, Gewicht, Schweregrad der Depression und Medikamentenstatus

Es wurde nur eine geringe Korrelation ( $r = 0.2$ ;  $df = 109$ ,  $p < 0.05$ ) von Plasma-Cortisol um 8.00h morgens mit dem Alter beobachtet. Zwischen DST-Suppressoren identifizierten wir 16 Patienten mit Gewichtsverlust ( $-7 \pm 0.5$  kg) und 18 Patienten mit Gewichtszunahme ( $0.9 \pm 0.6$  kg). Innerhalb der Gruppe der DST-Suppressoren fanden wir 25 Patienten mit Gewichtsverlust ( $-0.9 \pm 0.7$  kg) und 31 Patienten mit Gewichtszunahme ( $0.8 \pm 0.6$  kg). Weder das Körpergewicht am Tag 4, als Dexamethason appliziert wurde, noch die Gewichtsveränderung während der Beobachtungsperiode zwischen Hospitalisation und Untersuchungstag waren mit den Plasma-Cortisolwerten nach Dexamethason korreliert.

Positive Korrelation der Hamilton-Depressions-Punktskoren und der maximalen Plasma-Cortisol-Werte wurden gemessen ( $r = 0.24$ ;  $df = 109$ ,  $p < 0.01$ ). Die Post-DST-Cortisolwerte zeigten keine Geschlechtsabhängigkeit in irgendeiner der diagnostischen Gruppen. Die Verteilung der Suppressoren und Nicht-Suppressoren zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen zeigt, daß die Post-DST-Cortisolwerte bei den unmedizierten Patienten ( $n = 42$ ) größer waren als bei den Patienten unter Psychopharmaka ( $n = 68$ ). Eine Varianzanalyse zwischen den logarhythmischen transformierten Post-DST-Cortisol-Maxima (abhängige Variable) unter Vormedikation, zeigte keinen signifikanten Einfluß der Pharmaka auf das

DST-Ergebnis bei Patienten mit Depression. Die einzige Ausnahme war eine Tendenz zu niedrigeren Cortisol-Werten in der Gruppe der mit Benzodiazepin behandelten Patienten. Allerdings ist diese Stichprobe zu klein, um irgendwelche Schlußfolgerungen ziehen zu können. Darüberhinaus ist bei 39 Patienten, bei denen Benzodiazepine in Kombination mit anderen Psychopharmaka gegeben wurde, kein Unterschied in den Post-DST-Cortisolwerten gegenüber den medikamentenfreien Patienten beobachtet worden.

#### C.3.4. Dexamethason-Plasma-Konzentration in Beziehung zu Post-DST-Cortisol (Abbildung 11, 12)

Wir beobachteten zu allen drei Meßzeitpunkten eine inverse Korrelation zwischen Plasma-Dexamethason und Cortisol-Konzentration (8.00h:  $r = -0.29$ ,  $df=109$ ,  $p < 0.001$ ; 16.00h:  $r = 0.37$ ,  $df=109$ ,  $p < 0.01$ ; 23.00h:  $r = -0.27$ ,  $df=106$ ,  $p < 0.005$ ).

Werden diejenigen DST-Ergebnisse ( $n=16$ ) aus der Analyse eliminiert, bei denen die Plasma-Dexamethason-Konzentrationen in den 8.00h-Werten unterhalb 2000 pg/ml sind, findet sich eine mäßige Verbesserung der diagnostischen Validität. In diesem Fall nimmt der positive prädiktive Wert (adjustiert auf eine Prävalenz der zu indizierenden Erkrankung von 50% in der Stichprobe, PPV50) von 72.2 auf 78.9 (Cortisol-cut-off = 50 ng/ml) und von 65.7 auf 71.0 (Cortisol-cut-off = 40 ng/ml) für typische Depression, endogener primärer Subtyp (RDC). Für die ICD-9-Diagnose endogene Depression findet sich eine Zunahme von 75.5 auf 84.8% (Cortisol-cut-off = 50%) und von 67.7 auf 75.3% (Cortisol-cut-off = 40 ng/ml). Die PPV50 für die DSM-III-Diagnose Melancholie nimmt von 54.0 auf 55.4 (Cortisol-cut-off = 50 ng/ml) zu, nimmt aber bei einem Cortisol-cut-off von 40 ng/ml von 50.7 auf 49.5% ab. Somit hat die Elimination von Proben mit niedriger Plasma-Dexamethason-Konzentration aus der Analyse bei der Bewertung der diagno-



PLASMA-DEXAMETHASON-KONZENTRATIONEN  
BEI CORTICOSTERON SUPPRESSOREN UND NONSUPPRESSOREN

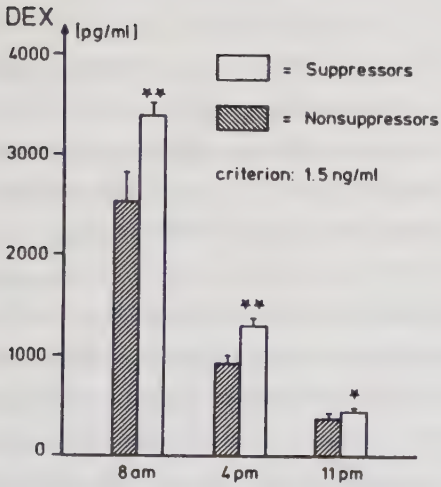


Abb. 12

stischen Validität des DST nur einen mäßigen Einfluß auf die ICD-9- und RDC-Diagnose endogene Depression und keinen Einfluß auf die DSM-III-Diagnose Melancholie.

#### C.4. Diskussion

Die diagnostische Präzision des DST, der ausschließlich auf Cortisolmessungen basiert, ist auch in dieser kontrollierten Studie, bei der alle möglichen intervenierenden Variablen berücksichtigt wurden, mäßig. Dies stimmt mit früheren Untersuchungen von Holsboer et al. (1980), Amsterdam et al. (1982), Berger et al. (1982), Stokes et al. (1984) überein, die alle die ursprüngliche Hypothese einer hohen diagnostischen Spezifität, wie sie von Carroll et al. (1981) vorgetragen wurde, widersprachen. Auch der Einschluß von Corticosteron hat keinen Wert um zwischen diagnostischen Subtypen zu differenzieren. Die gleichzeitige Bestimmung beider Corticosteroide verbessert die Empfindlichkeit des Tests, um ein depressives Syndrom anzuzeigen. Dies ist von erheblichem Interesse, in Fällen, in denen ein Cortisolwert im Übergangsbereich zwischen 30 und 50 ng/ml ist und wenn die Entscheidung, ob es sich um einen pathologischen oder einen normalen DST handelt, schwierig ist.

Die vorliegenden Daten zeigen keinen Vorteil aus einer kombinierten Messung von Cortisol und Corticosteron, sofern es den positiv

prädiktiven Wert der DST-Nonsuppression für irgendeine diagnostische Kategorie betrifft. Die erhebliche Steigerung der Empfindlichkeit des Tests jedoch, kann für nicht-diagnostische Anwendungen des DST von Bedeutung sein. Es wurde von Galen und Gambino (1975) festgestellt, daß die Verlaufsbeobachtung von Medikamentenwirkung einer der überzeugendsten Gründe für die Anforderung eines Labortests sei. Hiermit übereinstimmend haben verschiedene größere Studien gezeigt (Holsboer et al., 1982a; Greden et al., 1983; Gerken et al., 1985), daß die serielle Anwendung des DST als Verlaufskontrolle eine wesentlich vielversprechendere Testanwendung ist, als die Validierung von vorgegebenen diagnostischen Schemata. Eine Bedingung für einen Labortest, um eine essentielle und relevante Rückinformation zu liefern, ist eine hohe Empfindlichkeit, während seine Spezifität in diesem Falle eine weniger wichtige Rolle spielt (Galen und Gambino, 1975). Die höhere Empfindlichkeit eines kombinierten Cortisol-Corticosteron-DST hat möglicherweise für solche klinische Anwendungen erhebliche Vorteile.

Verschiedene Studien haben berichtet, daß in normalen Kontrollpersonen bei experimentellem Gewichtsverlust (Berger et al., 1985; Fichter et al., 1986) die Plasma-Cortisol-Konzentrationen trotz Dexamethason-Applikation erhöht sein können. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß Gewichtsverlust, der ja auch oft bei depressiven Patienten zu beobachten ist, eine erhebliche Störvariable von DST-Ergebnissen sein kann. Um diese Fehlerquelle zu

eliminieren, haben wir die Körpergewichte bei der Aufnahme und am Tag 4, wenn der DST durchgeführt wurde, gemessen. Wir haben keine signifikanten Korrelationen zwischen Post-DST-Steroidmessungen und Gewichtsveränderungen während dieser Beobachtungsperiode finden können, was dafür spricht, daß Gewichtsveränderungen in dem genannten Bereich keine wesentliche Störvariable für DST-Ergebnisse bei Patienten mit Depression ist. Obgleich bei experimentellem Gewichtsverlust und starkem Gewichtsverlust bei Patienten mit Depression pathologische DST-Ergebnisse auftreten können, die dann auch deren Gewichtsverlust zuzurechnen sind, ist es aufgrund der vorliegenden Ergebnisse sicherlich unzulässig, ein pathologisches DST-Ergebnis lediglich als Reflektion des gleichzeitig bestehenden Gewichtsverlustes zu bewerten. Diese Interpretation stimmt auch mit Verlaufsuntersuchungen von Holsboer et al. (1983) und Gerken et al. (1985) überein, bei denen sich bei Patienten, die über Wochen und Monate hinweg seriell dem Dexamethason-Test unterzogen wurden, keine Assoziation zwischen DST und Gewichtsveränderung, wohl aber eine Assoziation zwischen DST-Ergebnis und dem Schweregrad der Depression errechnete. Auch Verhaltensuntersuchungen bei Tieren deuten in dieser Richtung, da gezeigt wurde, daß nach zentraler Applikation von Corticotropin-freisetzendem Hormon (CRH) die Nahrungsaufnahme vermindert wird (Britton et al., 1982). Da zentrale CRH-Hypersekretion eine Schlüsselrolle bei der Induktion Dexamethason-resistenter Cortisol-Werte spielt, ist vermutet worden, daß der

Verlust von Appetit und Gewicht, der mit DST-Nonsuppression assoziiert ist, sekundär einer abnormalen Erhöhung zentraler CRH-Aktivität ist (Holsboer et al., 1984c). In Übereinstimmung hierzu ist die Assoziation zwischen dem von Patienten berichteten Appetitverlust und der DST-Nichtsuppression bei depressiven Patienten (Zimmerman et al., 1984; Philipp et al., 1986).

Es wurde kein deutlicher Effekt von Antidepressiva auf das DST-Ergebnis gefunden, was von einiger Bedeutung für die routinemäßige Anwendung des Tests ist, da die meisten Patienten unter Behandlung stehen. Zu allen drei Meßzeitpunkten wurden negative Korrelationen zwischen Cortisolwerten und Plasma-Dexamethason-Werten gefunden. Kürzlich hat Meikle et al. (1982) vorgeschlagen, daß eine Dexamethason-Plasma-Konzentration von mindestens 2000 pg/ml in der 8.00h-Probe nach Dexamethason für einen zuverlässigen DST erforderlich ist. . Wie gezeigt, führt die Eliminierung derjenigen DST-Ergebnisse, bei denen die Plasmakonzentration unterhalb dieser Schwelle ist, keine deutliche Verbesserung der diagnostischen Validität des DST, bleibt aber ohne Einfluß auf die DSM-III-Diagnose.

Die vorliegende Studie bestätigt auch die bereits seit längerem bekannte inverse Beziehung zwischen Plasma-Cortisol und Plasma-Dexamethason-Konzentrationen und steht im Gegensatz zu einer Zusammenstellung von Carroll (1983), der eine solche Assoziation nicht fand. Eine Möglichkeit zur Erklärung der erniedrigten Plas-

ma-Dexamethason-Konzentrationen bzw. verminderten Halbwertszeit bei Dexamethason-resistenten Patienten könnte sich aus Steroid-induzierter Veränderung der metabolischen Kapazität der Leber ergeben. Persistierende Hypersekretion von Cortisol ist bei einer erheblichen Anzahl von DST-Nicht-Suppressoren vorzufinden. Möglicherweise führt diese Hypersekretion von Cortisol zu einer Aktivierung einiger peripherer Enzyme, einschließlich derer, die Dexamethason metabolisieren. Holsboer et al. (1986b) haben kürzlich nachgewiesen, daß innerhalb depressiver Patienten ein Wechsel von DST-Nonsuppression zu Suppression mit einer Zunahme der Dexamethason-Konzentration verbunden ist. Dies deutet darauf hin, daß niedrige Plasma-Dexamethason-Werte eine zustandsabhängige Auffälligkeit sind, die in enger Assoziation zum DST-Status steht. Bei der Interpretation dieser Daten ist vor allem zu beachten, daß niedrige Dexamethason-Plasmakonzentrationen nicht als Ursache pathologischer Cortisol-Werte nach DST gesehen werden dürfen. Neue Untersuchungen haben gezeigt, daß die Absorption und Verteilung von Dexamethason in der frühen Biophase in DST-Nicht-Suppressoren ungestört ist und nicht für die Kovarianz von Plasma-Dexamethason und Corticosteroiden bei depressiven Patienten verantwortlich ist. Dementsprechend ist die beobachtete Assoziation von niedrigen Plasma-Dexamethason-Werten und DST-Nonsuppression nicht das Ergebnis verminderter Absorption aus dem gastrointestinalen Trakt, sondern eher das Ergebnis einer beschleunigten Elimination von Dexamethason aus der Zirkulation. Die pharmakody-

namische Wirkung von Dexamethason, um ACTH aus hypophysären corticotrophen Zellen freizusetzen, hängt von einer kritischen Periode um Mitternacht herum ab, wenn das Medikament appliziert wird (Krieger et al., 1971). Daher sind die niedrigen Dexamethason-Plasma-Konzentrationen nicht für die DST-Nonsuppression verantwortlich, sondern stellen eher ein kohärentes Phänomen der zugrundeliegenden neuroendokrinen Störung dar.

Zusammenfassend läßt sich aus der kontrollierten Multisteroid-DST-Untersuchung folgendes festhalten:

1. Die Sensitivität des Tests wird erheblich erhöht, wenn neben Cortisol noch Corticosteron gemessen wird. Gleichzeitige Analyse der beiden Steroide hat aber keinen Einfluß auf die diagnostischen Spezifitätstests.
2. Die Dexamethason-Bestimmungen bestätigen die Kovarianz zwischen niedrigem Dexamethason und hohem Post-DST-Cortisol, was die Notwendigkeit unterstreicht, die Bioeffektivität von Dexamethason unter verschiedenen klinischen Bedingungen zu überprüfen.

## II. D. DER EINFLUSS DER SEROTONIN-WIEDERAUFNAHMEHEMMUNG DURCH ZIMELIDIN AUF DIE HYPOPHYSEN-NEBENNIERENRINDENAKTIVITÄT BEI NORMALEN KONTROLLPERSONEN

### II.D.1. Anwendung des 11 $\beta$ -Hydroxylase-Enzym-Aktivitäts-Paradigmas

Neuroendokrinologische Befunde bei depressiven Patienten sind vor allem auch deshalb von Interesse, weil man hieraus Entscheidungshilfen für die Wahl eines spezifischen - z.B. noradrenerg, serotonerg oder dopaminerg wirkenden - Antidepressivums erhofft (Amsterdam et al., 1983). Weiner und Ganong (1978) haben tierexperimentell nachgewiesen, daß noradrenerge Transmission am Corticotropin-Releasing Hormon (Corticotropin-freisetzendes Hormon, CRH) inhibitorisch wirkt (Abb. 1, 13). Aufgrund dieser Beobachtung war es attraktiv, die Corticotropin (ACTH)-Cortisol-Hypersekretion in Einklang mit der Noradrenalin-Mangelhypothese - als Hinweis fehlender noradrenerger Hemmung bei einer Untergruppe von Patienten mit Depression anzusehen. Die gleiche Argumentation wird auch von Brown et al. (1986) herangezogen, um zu erklären, warum Patienten mit DST-Nonsuppression eher unter Nebenwirkungen bei Therapie mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern leiden als Patienten mit DST-Suppression. Diese Autoren vermuten, daß der DST-Nichtsuppression eine serotonerge Hyperaktivität zugrundeliegt, die bei Applikation eines Serotonin-Wiederaufnahmehemmers, wie

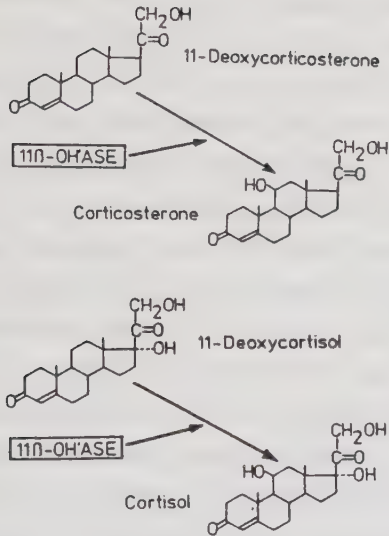


Abb. 13

11β-Hydroxylase-abhängige biosynthetische Schritte, von deren Substrat/Produktverhältnis auf die biologische Aktivität von ACTH geschlossen werden kann.

Fluvoxamin zu einer Verstärkung der endogen vorliegenden Dysregulation führt, die von Patienten subjektiv als verstärktes Schwindelgefühl und Erbrechen wahrgenommen wird. Der Einfluß von Serotonin auf die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse ist allerdings noch nicht eindeutig geklärt. Meltzer et al. (1983) haben nach Gabe von 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) deutliche Cortisol-Anstiege gemessen und dies als Hinweis für exzitatorische Wirkung von Serotonin interpretiert. Zimmerman et al. (1982) haben allerdings gezeigt, daß aufgrund des ubiquitären Vorkommens der 5-HTP-Decarboxylase nicht gefolgert werden darf, daß ein durch 5-HTP-induzierter Effekt auf serotonerge Mechanismen zurückzuführen sei. Vielmehr muß angenommen werden, daß Serotonin, in welchem Neuron es auch immer decarboxyliert wird, den darin befindlichen Transmitter, z.B. auch Noradrenalin, freisetzt. Joseph und Kenneth (1983) haben den Einfluß von Tryptophan auf die stress-induzierte Corticosteroid-Reaktion bei Ratten untersucht. Dabei fanden sie, daß die Tryptophanvorbehandlung die nach Stress freigesetzte Corticosteroid-Sekretion erhöht. Da Tryptophan nur in serotonergen Zellen zu 5-HTP hydroxyliert werden kann, ist dieser Befund eher ein Hinweis für die exzitatorische Wirkung von Serotonin am CRH-sezernierenden Neuron.

In einem anderen Testmodell wurde versucht, den Einfluß serotonerger Transmission auf die Hypothalamo-Hypophysennebennierenrinden-Achse zu testen. Dabei wurde Zimelidin, ein relativ spezifischer 5-HT-Wiederaufnahmehemmer herangezogen (Ross et al., 1981).

Da der akute Effekt von Zimelidin auf die Cortisol-Sekretion durch den Feedback-Mechanismus sofort wieder kompensiert wird (Syvälahti et al., 1979) haben wir versucht, den Rückkopplungsmechanismus zu blockieren. Hierzu wurde Metopiron eingesetzt. Der Metopiron-Test wurde 1959 von Liddle et al. für die Diagnose der Nebennierenrinden-Insuffizienz eingesetzt. Metopiron inhibiert die 11 $\beta$ -Steroid-Hydroxylase, das Enzym, das 11-Desoxycortisol in Cortisol und 11-Desoxycorticosteron in Corticosteron umwandelt. Die Enzymhemmung führt zu verminderter Produktion von Cortisol und Corticosteron bei gleichzeitiger Steigerung der Sekretion von 11-Desoxycorticosteroiden. Da nur Corticosteroide, die in C11-Stellung hydroxliert sind, eine negative Feedback-Kontrolle auf Hypophysen und zentralnervösen Glucocorticoid-Rezeptoren ausüben können, kommt es zu einer erheblichen Steigerung von ACTH und konsekutiv zur Zunahme von 11-Desoxycortisol und 11-Desoxycorticosteron. Die modifizierte Form des Metopiron-Tests wurde erstmals von Spiger et al. (1975) validiert und stellt ein zuverlässiges Untersuchungsinstrument dar, um die Integrität des Feedback-Systems zu überprüfen. Während dieser Test, vor allem vor Einführung des CRH-Tests in der Inneren Medizin zur Abklärung der Hypophysen-Nebennierenrinden-Funktion fest integriert ist, hat dieses endokrinologische Untersuchungsverfahren in der Psychoneuroendokrinologie noch wenig Anwendung gefunden. Zwei Studien (Jakobson et al., 1966; Carpenter und Bunney, 1971) fanden keine Auffälligkeiten bei

depressiven Patienten. Eine vereinfachte Version, die sich nicht wie die ursprünglichen Versionen auf die Messung von 17-Hydroxycorticosteroiden oder 17-Ketogenensteroiden im Urin beschränkten, sondern die Plasma-11-Desoxycortisol-Konzentration zugrundelegten (Meikle et al., 1982), haben eine direktere Überprüfung des Metopiron-induzierten Effektes ermöglicht. Endo et al. (1974) haben 1 g Metopiron zur Mitternacht bei depressiven Patienten angewendet und die ACTH-Plasma-Konzentration am darauffolgenden Tag gemessen. Dabei fanden sie zwischen depressiven und normalen Kontrollpersonen keinen Unterschied. Allerdings ist die von diesen Untersuchungen angewandte Metopiron-Dosis zu niedrig (Spiger et al., 1975). Außerdem wurden die Post-Metopiron-, 11-Desoxycortisol- und Cortisol-Plasmakonzentrationen nicht berichtet, so daß es nicht möglich ist, festzustellen, ob eine adäquate Suppression der 11 $\beta$ -Hydroxylase tatsächlich stattgefunden hat. Fava et al. (1984 a, b) haben erstmals den Metopiron-Test bei gleichzeitiger Messung von 11-Desoxycortisol bei Patienten mit Depression angewandt und dabei festgestellt, daß depressive Patienten, die DST-Nonsuppressoren sind, auch eine gesteigerte 11-Desoxycortisol-Ausschüttung haben. Gleichzeitig fanden Morphy et al. (1985), daß Patienten mit DST-Nichtsuppression niedrigere Cortisol-:11-Desoxycortisol-Konzentrationen nach Metopirongabe haben als Suppressoren. Dieser Befund stimmt mit den, im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Messergebnissen und deren Interpretation überein.

Zur Untersuchung des Einflusses pharmakogener Serotonin-Wiederaufnahmehemmung auf die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse wurde der Metopiron-Test im Doppelblind-Versuch eingesetzt.

#### D.1.1 Beschreibung der Untersuchung

6 gesunde normalgewichtige Versuchspersonen im Alter von 22 bis 26 Jahren wurden sorgfältig körperlich und laboratoriumsmedizinisch untersucht. Von allen Kontrollpersonen lag ein informiertes Einverständnis vor. Um 12.00h, 16.00h und 20.00h erhielten die Kontrollpersonen jeweils 100 mg Zimelidin oder gleichaussehende Placebo-Kapseln. Um 24.00h wurde den Probanden eine orale Dosis von 2 g Metopiron gegeben. In beiden Untersuchungs Nächten wurde um 23.30h ein antithrombogener Venenkatheter gelegt, und mit einer Verlängerung durch die schalldichte Schleuse in ein benachbartes Labor geleitet. Dort wurden um 24.00h, 4.00h, 6.00h und 8.00h Blut entnommen. In allen Blutproben wurde ACTH bestimmt, zusätzlich wurde in den Proben um 24.00h und 8.00h Cortisol und 11-Desoxycortisol bestimmt. Aus den in Tabelle 8 zusammengefaßten Ergebnissen geht hervor, daß die durch Metopiron induzierte ACTH-Sekretion bei allen Probanden dann erhöht ist, wenn sie mit 300 mg Zimelidin vorbehandelt waren. Die Cortisol/11-Desoxycortisol-Quotienten waren während der Placebo-Gabe ebenfalls signifikant ( $p < 0.05$ ; Wilcoxon-signed-rank-Test) niedriger als nach Zimelidin-Gabe. Nur ein Proband (Proband 4)

Placebo + Metopiron (2g) Zimelidin (300mg) + Metopiron (2g)

| Proband | Zeit<br>(h) | Cortisol<br>(ng/ml) | 11-Deoxy-<br>cortisol<br>S<br>(ng/ml) | F:S    | ACTH<br>pg/ml | Cortisol<br>F<br>(ng/ml) | 11-Deoxy-<br>cortisol<br>S<br>(ng/ml) | F:S   | ACTH<br>pg/ml |
|---------|-------------|---------------------|---------------------------------------|--------|---------------|--------------------------|---------------------------------------|-------|---------------|
|         | 0           | 24.8                | 0.44                                  | 56     | 3             | 65                       | 0.05                                  | 130.2 | 4             |
|         | 4           | -                   | -                                     | -      | 17            | -                        | -                                     | -     | 62            |
|         | 6           | -                   | -                                     | -      | 51            | -                        | -                                     | -     | 58            |
|         | 8           | 16.0                | 102.6                                 | 0.15   | 230           | 17.3                     | 140.0                                 | 0.12  | 363           |
|         | 0           | 9.73                | 0.254                                 | 38.92  | 7             | 35.0                     | 0.11                                  | 318   | 3             |
|         | 4           | -                   | -                                     | -      | 62            | -                        | -                                     | -     | 51            |
|         | 6           | -                   | -                                     | -      | 90            | -                        | -                                     | -     | 144           |
|         | 8           | 3.51                | 154.1                                 | 0.023  | 124           | 4.21                     | 233                                   | 0.02  | 226           |
|         | 0           | 88.6                | 0.085                                 | 1042.4 | 8             | 27.6                     | 0.013                                 | 2123  | 4             |
|         | 4           | -                   | -                                     | -      | 8             | -                        | -                                     | -     | 12            |
|         | 6           | -                   | -                                     | -      | 64            | -                        | -                                     | -     | 42            |
|         | 8           | 33.4                | 113                                   | 0.29   | 57            | 89.9                     | 205.0                                 | 0.85  | 330           |
|         | 0           | 13.6                | 0.19                                  | 72.0   | 4             | 15.6                     | 0.27                                  | 57.7  | 4             |
|         | 4           | -                   | -                                     | -      | 7             | -                        | -                                     | -     | 12            |
|         | 6           | -                   | -                                     | -      | 21            | -                        | -                                     | -     | 42            |
|         | 8           | 9.14                | 110.1                                 | 0.08   | 63            | 5.79                     | 120.3                                 | 0.048 | 90            |
|         | 0           | 13.2                | 0.525                                 | 25.14  | 8             | 13.8                     | 0.331                                 | 41.7  | 12            |
|         | 4           | -                   | -                                     | -      | 63            | -                        | -                                     | -     | 27            |
|         | 6           | -                   | -                                     | -      | 276           | -                        | -                                     | -     | 186           |
|         | 8           | 15.5                | 126.6                                 | 0.12   | 343           | 19.8                     | 153.1                                 | 0.13  | 660           |
|         | 0           | 36.5                | 0.38                                  | 96.05  | 6             | 35.4                     | 0.27                                  | 131.1 | 18            |
|         | 4           | -                   | -                                     | -      | 39            | -                        | -                                     | -     | 82            |
|         | 6           | -                   | -                                     | -      | 30            | -                        | -                                     | -     | 89            |
|         | 8           | 11.4                | 46.6                                  | 0.24   | 55            | 5.16                     | 21.6                                  | 0.23  | 168           |

Tabelle 8 Cortisol (F), 11-Desoxycortisol (S), Cortisol/11-Desoxycortisol-Quotienten (F:S) und Corticotropin (ACTH)-Anstiege nach Metopiron plus Placebo bzw. nach Metopiron plus Zimelidin.

zeigte erniedrigte Cortisol/11-Desoxycortisol-Quotienten nach Zimelidin. Bei dieser Versuchsperson war gleichzeitig auch der niedrigste ACTH-Anstieg nach Zimelidin zu sehen.

#### D.1.2 Diskussion der Ergebnisse

Da bei allen Kontrollpersonen die Metopiron-induzierte ACTH-Sekretion dann höher ist, wenn die 5-HT-Wiederaufnahmehemmung in die präsynaptische Nervenendigung durch Zimelidin blockiert wird, können diese Daten als weiterer Hinweis für eine stimulierende Wirkung von Serotonin auf die Neuroregulation von ACTH angesehen werden. Diese Interpretation steht in Einklang mit Ergebnissen von Cavagnini et al. (1975), die eine Abnahme der durch Metopiron-induzierten ACTH-Sekretion nach Vorbehandlung mit dem Serotoninantagonisten Methysergid berichteten. Auch Petraglia et al. (1984) wiesen eine HPA-Aktivierung durch den 5-HT-Wiederaufnahmehemmer Fluoxetin nach. Die Cortisol/11-Desoxycortisol-Quotienten, die nach Angabe einiger Autoren (Ganguly et al., 1977; Holsboer et al., 1982b, 1983; Kramer et al., 1983) als Indikator für akute ACTH-Sekretion angesehen werden können, sind nach Zimelidin erhöht.

Diese Ergebnisse müssen allerdings mit Vorsicht interpretiert werden. Es könnte sein, daß die periphere Interaktion von Zimeli-

din mit Metopiron eine Störvariable darstellt. Weiterhin ist auch eine periphere (adrenale oder hypophysäre) Beeinflussung der HPA-Achse durch Zimelidin (Reagibilität der Hypophyse auf CRH bzw. Veränderungen der Halbwertszeit von ACTH etc.) nicht ausgeschlossen. Unter der Annahme, daß der primäre neuropharmakologische Effekt von Zimelidin die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung ist, und die Störvariablen im Vergleich zur neuropharmakologischen Hauptwirkung vernachlässigbar sind, dann können unsere Daten als weitere experimentelle Absicherung der Hypothese angesehen werden, wonach Serotonin am CRH-sezernierenden Neuron stimulierend wirkt.

Dieser Befund ist insofern auch von klinischem Interesse, da eine Erhöhung der Reagibilität der Hypophysennebennierenrinden-Achse möglicherweise ein unerwünschter Effekt während einer antidepressiven Therapie ist. Daraus wäre zu folgern, daß eine Potenzierung der serotonergen Neurotransmission im zentralen Nervensystem bei denjenigen Patienten, die eine nachweisbare Hypophysen-Nebennierenrinden-Überfunktion haben, nicht erwünscht ist. Dies könnte zu der Hypothese führen, daß Patienten mit hyperaktiver Hypophysen-Nebennierenrinden-Aktivität auf Serotonin-Wiederaufnahmehemmer weniger gut ansprechen als bei Anwendung von Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern. Diese Hypothese müßte in einer doppelblind durchgeführten Studie überprüft werden, bei der Patienten mit Hypersekretion von Cortisol entweder Serotonin- oder Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer als Antidepressivum erhalten. Einschrän-

kend muß allerdings auch bemerkt werden, daß sowohl Serotonin-Wiederaufnahmehemmer als auch Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer nach längerer Anwendung nahezu alle aminergen Neurotransmitter/Rezeptorsysteme beeinflussen.

### III. ALLGEMEINE DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, daß auch eine Erweiterung der Steroidanalytik nach Applikation von Dexamethason nicht zur Diagnosenvalidierung geeignet ist. Dies gilt auch, wenn die Plasmakonzentration der Testsubstanz Dexamethason mit in die Analyse einbezogen wird. Diese fehlende Eignung des DST als differentialdiagnostisches Hilfsmittel stellt aber keineswegs nur ein Problem für den DST dar, sondern charakterisiert auch die gegenwärtige Konfusion in der Anwendung diagnostischer Systeme. Dies kommt auch durch den Trend zum Ausdruck, gleichzeitig verschiedene diagnostische Systeme anzuwenden (polydiagnostischer Ansatz). Offenbar ist keines der heute angebotenen Diagnoseschemata zuverlässig genug, um die anderen unnötig zu machen. Die Diskrepanz zwischen der ICD-Klassifikation und dem DSM-III-System bei der Diagnose endogene Depression bzw. Melancholie ist hierzu eines von vielen Beispielen.

Eine aussichtsreichere Strategie scheint diejenige zu sein, aus allen derzeit gebräuchlichen diagnostischen Systemen diejenigen Symptommuster zu extrahieren, bei denen ein pathologischer Laborwert besonders häufig auftritt. Diese Vorgehensweise gestattet es, vielleicht herauszufinden, ob ein bestimmtes Verhaltensmuster ein peripher meßbares endokrinologisches Korrelat besitzt. Es muß aber auch berücksichtigt werden, daß eine gesteigerte Aktivität der Hypophysennebennierenrinden-Achse nur die letzte gemeinsame

Endstrecke einer Störung der Homöostase darstellt. Diese letzte gemeinsame Endstrecke kann durch die verschiedensten endogenen, metabolischen oder kognitiven Einflüsse verändert werden. So kann ein DST-Ergebnis bei einem nervösen Studenten in der Examensprüfung ebenso pathologisch sein, wie bei einem Patienten im Alkoholentzug, mit Depression oder beim Morbus Cushing. Der zugrundeliegende pathologische Mechanismus kann dabei jeweils sehr verschieden sein. Das gleiche gilt natürlich auch für psychopathologische Phänomene, die ebenfalls als gemeinsame Endstrecke sehr komplexer Bedingungsbeziehungen aufgefaßt werden müssen. So ist die peripher registrierbare Psychopathologie, außer von genetischen Faktoren, auch ganz wesentlich von lebensgeschichtlichen Ereignissen geprägt, so daß es verwunderlich wäre, wenn ein pathobiochemischer Auslösemechanismus immer zum gleichen psychopathologischen Korrelat führen würde. Psychopathologische Phänomene und DST-Ergebnisse sind beide nur sehr periphere Kennwerte, weshalb sich Querverbindungen zwischen beiden Beschreibungsebenen sicherlich nicht in einfache lineare Bezüge zusammenfassen lassen. Dies spiegelt sich auch in den hier vorliegenden Daten wieder, die gezeigt haben, daß zwischen pathologischen DST-Ergebnissen und dem Schweregrad der Depression keine sehr überzeugende Assoziation besteht. So findet sich relativ häufig bei Patienten mit schweren Depressionen normale DST-Ergebnisse, während eine beachtliche Zahl nur leicht erkrankter Patienten pathologische DST-Ergebnisse aufweisen. Künftige neuroendokrinologische

Funktionstestergebnisse sollten daher hinsichtlich ihrer Brauchbarkeit nicht mit psychopathologischem Datenmaterial konfrontiert werden und ihre Beurteilung von der Kongruenz mit vorgefertigten psychopathologischen Konzepten abhängig gemacht werden. Vielmehr ist zu erwarten, daß Fortschritte in der psychiatrischen Diagnostik die Einbeziehung von Labordaten auf der symptomatologischen Befundebene erbringen werden. Ein solcher Schritt wäre durch Inkorporation von neuroendokrinen Labordaten in multiaxiale Diagnoseschemata leicht vollziehbar.

Der hier dargestellte Multiteroidansatz bei der Beurteilung des DST zeigt, daß das Phänomen der unzureichenden Supprimierbarkeit des Hypophysennebennierenrinden-Systems ein außerordentlich komplexer Vorgang ist, der sowohl das Feedback-System auf Hypophysen- und ZNS-Ebene als auch die Biosynthese auf Nebennierenrinden-Ebene beeinflußt. Die Abschätzung der 11 $\beta$ -Hydroxylase durch radioimmunologische Analyse von Cortisol und dessen Vorstufe 11-Desoxycortisol bzw. von Corticosteron und dessen Vorstufe 11-Desoxycorticosteron bestätigt das Konzept, wonach Hypersekretion von Cortisol nach Dexamethason primär durch ACTH vermittelt wird. Die nur mäßige Übereinstimmung von ACTH-Werten mit Cortisol- bzw. Corticosteron-Plasmakonzentrationen ist auch dadurch zu erklären, daß sich unter dem Einfluß des trophischen Hormons ACTH die Biosyntheseleistungsfähigkeit der Nebennierenrinde vergrößert. Bekanntermaßen stimuliert ACTH nicht nur die 11 $\beta$ -Hydroxylase,

sondern ist für die gesamte Nebennierenrinde ein trophisches Hormon, so daß bei längerer Hyperexposition der Nebennierenrinde gegenüber ACTH diese eine funktionale Hyperplasie entwickelt. Als Ergebnis ist immer weniger ACTH erforderlich, um immer mehr Cortisol und Corticosteron zu produzieren. Auch dieser Effekt zeigt, wie wenig sinnvoll eine direkte Gegenüberstellung von Cortisolwerten nach Dexamethason mit irgendwelchen psychopathologischen Auffälligkeiten ist.

Diese eher vorsichtige Haltung erinnert an die Bemerkung von Bleuler:

"Die endokrinologische Psychiatrie hat andere, höhere Aufgaben, als spekulativ und simplizistisch konzipierte Kausalzusammenhänge zu stützen. Sie hat sich mit den Wechselwirkungen zwischen dem ganzen Menschen und seinen endokrinen und psychischen Einzelfunktionen auseinanderzusetzen".

#### IV. ZUSAMMENFASSUNG

Die hier zur Dissertation vorgelegte Arbeit setzt sich mit der Steroid-Sekretion nach Anwendung von Dexamethason bei Patienten mit Depression unter verschiedenen Gesichtspunkten auseinander.

1. An 23 stationären mit einem depressiven Syndrom und 5 gesunden Kontrollpersonen wurde der Dexamethason-Suppressionstest mit 1 mg Dexamethason durchgeführt und am darauffolgenden Tage um 15.45h, 16.00h und 16.15 Blut zur Bestimmung von ACTH abgenommen. In der um 16.00h abgenommenen Blutprobe wurde Cortisol und 11-Desoxycortisol gemessen. Dabei fand sich, daß bei Patienten, bei denen Cortisol durch Dexamethason nicht adäquat supprimiert war, mehrheitlich auch ACTH erhöht war, was die bislang umstrittene Frage klärte, ob die Cortisol-Nichtsuppression nach DST bei depressiven Patienten durch ACTH vermittelt wird.
2. Da das immunoreaktiv meßbare ACTH nicht mit dem zirkulierenden biologisch aktiven Corticotropin identisch zu sein braucht, wurde als weiterer Parameter die 11 $\beta$ -Steroid-Hydroxylase abgeschätzt. Dies kann durch Messung des 11 $\beta$ -Hydroxylase-Substrats 11-Desoxycortisol und 11-Desoxycorticosteron bzw. den Produkten Cortisol und Corticosteron geschehen. Dabei fand sich, daß die Enzymaktivität, definiert als Quotient aus Produkt und Substrat bei Patienten mit Hypersekretion von ACTH nach Dexa-

methason erhöht war.

3. In einer Erweiterung des Multisteroidansatzes wurde bei 6 depressiven Frauen vor und nach Dexamethason-Applikation insgesamt fünfmal Cortisol, Corticosteron, 11-Desoxycortisol, 11-Desoxycorticosteron und Cortison nach Gabe von 2 mg Dexamethason bestimmt. Dabei stellte sich heraus, daß die Corticosteroid-Verteilungsmuster bei Patienten mit Depression wesentlich heterogener sind als bei gesunden Kontrollpersonen. Weiterhin fand sich, daß Corticosteron wesentlich empfindlicher auf die Manipulation der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse reagiert als Cortisol.
4. Es wurde am Beispiel von 111 konsekutiv stationär aufgenommenen Patienten überprüft, ob die beobachtete höhere Empfindlichkeit von Corticosteron einen positiven Einfluß auf die diagnostische Validität des Dexamethason-Suppressions-Test bei Patienten mit Depression besitzt. Um den Einfluß der Plasma-Dexamethason-Konzentration auf die diagnostische Validität des Tests zu überprüfen, wurde dies ebenfalls analysiert. Zusammengefaßt fand sich, daß auch unter rigiden kontrollierten Bedingungen der DST kein differentialdiagnostisches Hilfsmittel für die Diagnose endogene Depression bzw. Melancholie darstellt. Einbeziehung von Corticosteron in die Analyse vermindert die diagnostische Spezifität des Tests und erhöht seine Sensitivität.

5. Die Berücksichtigung der Plasma-Dexamethason-Konzentrationen zeigt, daß nicht-supprimierte Cortisolwerte nach DST mit erniedrigten Dexamethason-Plasma-Konzentrationen einhergehen. Elimination von Proben aus der Analyse der diagnostischen Spezifität führt aber nicht zu einer wesentlichen Verbesserung der diagnostischen Validität.
6. Die Abschätzung der 11 $\beta$ -Steroidhydroxylase-Aktivität durch Substratproduktmessung wurde herangezogen, um den Einfluß einer Serotonin-Wiederaufnahmehemmung auf die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse zu überprüfen. Dazu war es nötig, die negative Rückkopplung zwischen Nebennierenrinde und Hypophyse bzw. ZNS durch Applikation von Metopiron zu unterbinden. Metopiron verhindert die Synthese der zur negativen Rückkopplung befähigten an C11 hydroxylierten Steroide. Es wurde gefunden, daß die Probanden nach Applikation von Zimelidin mehr ACTH freisetzen als nach Gabe von Placebo, was darauf hindeutet, daß die durch Metopiron induzierte ACTH-Sekretion durch einen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer gesteigert werden kann. Dies ist ein humanexperimenteller Hinweis dafür, daß Serotonin an der Hypothalamo-Hypophysen-Achse und wahrscheinlich speziell am CRH-sezernierenden Neuron ein exzitatorischer Transmitter ist.

## V. LITERATUR

- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III) 3rd ed. Washington, D.C. (1983)
- Amsterdam, J.D., Winokur, A., Caroff, S.N., Conn, J.: The dexamethasone suppression test in outpatients with primary affective disorder and healthy control subjects. *Amer. J. Psychiatry* 139: 287-291 (1982).
- Amsterdam, J.D., Winokur, A., Abelman, E., Lucki, I., Rickels, K.: Cosyntropin (ACTH 1-24) stimulation test in depressed patients and healthy subjects. *Amer. J. Psychiatry* 140: 907-909 (1983).
- Arana, G.W., Baldessarini, R.J., Ornstein, M.: The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. Commentary and Review. *Arch. Gen. Psychiatry* 42: 1194-1204 (1985).
- Asnis, G.M., Sachar, E.J., Halbreich, U., Nathan, R.S., Ostrow, L., Halpern, F.S.: Cortisol secretion and dexamethasone response in depression. *Amer. J. Psychiatry* 138: 1218-1221 (1981).
- von Bardeleben, U., Holsboer, F., Stalla, G.K., Müller, O.A.: Combined administration of human corticotropin-releasing factor and lysine vasopressin induces cortisol escape from dexamethasone suppression in healthy subjects. *Life Sciences* 37: 1613-1618 (1985).

- Barnes R.F., Veith, M.L., Borson, S., Verhey, J., Raskind, M.A., Halter, J.B.: High levels of plasma catecholamines in dexamethasone-resistant depressed patients. *Amer. J. Psychiatry* 140: 1623-1625 (1983).
- Berger M., Doerr, P., Lund, T., Bronisch R., von Zerssen, D.: Neuroendocrinological and neurophysiological studies in major depressive disorders: Are there biological markers for the endogenous subtype? *Biol. Psychiatry* 17: 1217-1242 (1982).
- Berger, M., Pirke, K.-M., Doerr, P., Krieg, J.-C., von Zerssen, D.: The limited utility of the dexamethasone suppression test for the diagnostic process in psychiatry. *Brit. J. Psychiatry* 145: 372-382 (1984).
- Berger, M., Pirke, K.-M., Krieg, J.-C., von Zerssen, D.: The effect of weight loss and inappropriate plasma dexamethasone levels on the DST. *Psychiatry Research* 15: 351-360 (1985).
- Britton, D.R., Koob, G.F., Rivier, J., Vale, W.: Intraventricular corticotropin-releasing factor enhances behavioral effects of novelty. *Life Sciences* 31: 363-367 (1982).
- Brown W.A., Arato, M., Shrivastava, R.: Pituitary-adrenocortical hyperfunction and intolerance to fluvoxamine, a selective serotonin uptake inhibitor. *Amer. J. Psychiatry* 143: 88-90 (1986).
- Brownie, A.C., Grant, J.K.: Factors influencing the enzymic 11 $\beta$ -hydroxylation of 11-deoxycorticosterone. *Biochem. J.* 57: 255 (1954).

- Carney, M.W.P., Roth, M., Garside, R.F.: The diagnosis of depressive syndromes and the prediction of ECTH response. *Brit. J. Psychiatry* 111: 659-674 (1965).
- Carroll, B.J.: Limbic system-adrenal cortex regulation in depression and schizophrenia. *Psychosom. Med.* 38: 287 (1976).
- Carroll, B.J.: The dexamethasone suppression test for melancholia. *Brit. J. Psychiatry* 140: 292-304 (1982).
- Carroll, B.J.: Dexamethasone suppression test. In: *Handbook of Psychiatric Diagnostic Procedures* (eds. R.C.W. Hall, T.P. Beresford). Spectrum Publications (1983).
- Carroll, B.J., Martin, F.J.R., Davies, B.M.: Resistance to suppression by dexamethasone of plasma 11-OHCS levels in severe depressive illness. *Brit. Med. Journal* III: 287 (1968).
- Carroll, B.J., Schroeder, K., Mikhopadhyay, N., Greden, J.F., Feinberg, M., Ritchie, J., Tarika, J.: Plasma dexamethasone concentrations and cortisol suppression response in patients with endogenous depression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51: 433-437 (1980).
- Carroll, B.J., Feinberg, M., Greden, J.F., Tarika, J., Albala, A.A., Haskett, R.F., James, N., Kronfol, Z., Lohr, N., Steiner, M., Vigne J.P.de, Young, E.: A specific laboratory test of the diagnosis of melancholia. *Arch. Gen. Psychiatry* 38: 15-22 (1981).
- Carpenter W.P., Bunney, W.E.: Adrenal cortical activity in depressive illness. *Amer. J. Psychiatry* 128: 63-72 (1971).

- Cavagnini, F., Panerai, A.E., Valentini, F., Bulgheroni, P., Peracchi, M., Pinto, M.: Inhibition of ACTH response to oral and intravenous metyrapone by antiserotonergic treatment in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 41: 143-148 (1975).
- Crapo, L.: Cushing's syndrome: A review of diagnostic tests. *Metabolism* 28: 955-977 (1979).
- Dallman, M.F., Yates, F.E.: Dynamic asymmetries in the corticosteroid feedback path and distribution-metabolism-binding elements of the adrenocortical system. *Ann. N.Y. Academic Science* 156: 696 (1969).
- Davies, A.O., Lefkowitz, R.J.: Agonist-promoted high affinity state of the  $\beta$ -adrenergic receptor in human neutrophils: modulation by corticosteroids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53: 703-738 (1980).
- Dilsaver, S.C., Kronfol, Z., Sackellares, J.C., Greden, J.F.: Antidepressant withdrawal syndromes: evidence supporting the cholinergic overdrive hypothesis. *J. Clin. Psychopharmacol.* 3: 157-164 (1983).
- Endo, M., Endo, J., Nishikubo, M., Yamaguchi, T., Hatotani, N.: Endocrine studies in depression. In: *Psychoneuroendocrinology* (ed. N. Hatotani), Karger Verlag Basel (1974).
- Engelard W.C., Dallman, M.F.: Compensatory adrenal growth is neurally mediated. *Neuroendocrinology* 19: 352-362 (1975).

- Fang V.S., Tricou, B.J., Robertson, A., Meltzer, H.Y.: Plasma ACTH and cortisol levels in depressed patients: relation to dexamethasone suppression test. *Life Sciences* 29: 931-938 (1981).
- Fava G.A., Carson, S.W., Perini, G.I., Morphy, M.A., Molnar, G., Jusko, W.J.: The metyrapone test in affective disorders and schizophrenia. *J. Affect. Disorders* 6: 241-247 (1984a)
- Fava, G.A., Morphy, M.A., Carson, S.W., Perini, G.I., Molnar, G., Jusko, W.J.: A modified metyrapone test in depressed patients and healthy subjects. *Neuroendocrinology Letters* 6: 81-87 (1984b).
- Fehm H.L., Holl, R., Steiner, K., Klein, E., Voigt, K.H.: Evidence for ACTH-unrelated mechanisms in the regulation of cortisol secretion in man. *Klin. Wochenschrift* 62: 19-24 (1984a).
- Fehm, H.L., Klein, E., Holl, R., Voigt, K.H.: Evidence for extrapituitary mechanisms mediating the morning peak of plasma cortisol in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58: 410-414 (1984).
- Fichter, M., Pirke, K.-M., Holsboer, F.: Weight loss causes neuroendocrine disturbances: experimental study in healthy starving subjects. *Psychiat. Research* 17: 61-72 (1986).
- Galen, R.S., Gambino, S.R.: Beyond normality: the prediction value and efficiency of medical diagnosis. John Wiley & Sons Inc. New York (1975).

- Ganguly, A., Meikle, A.W., Tyler, F.H., West, C.D.: Assessment of 11 $\beta$ -hydroxylase activity with plasma corticosterone, deoxycorticosterone, cortisol and deoxycortisol: role of ACTH and angiotensin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 44: 560 (1977).
- Gerken, A., Maier, W., Holsboer, F.: Weekly monitoring of dexamethasone suppression response in depression: its relationship to change of body weight and psychopathology. *Psychoneuroendocrinology* 10: 261-271 (1985).
- Gerken, A., Holsboer, F.: Cortisol and corticosterone response after syn-corticotropin in relationship to dexamethasone suppressibility of cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, im Druck (1986).
- Gershon, E.S., Nurnberger, J.I. jr., Nadi, N.S., Berrittini, W.H., Golding, L.R.: Current Status of genetic research in affective disorders. In: *The Origins of Depression: Current Concepts and Approaches* (ed. J. Angst). Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, p. 187-204 (1983).
- Grant, J.K., Symington, P.T., Duguid, W.P.: Effect of adrenocorticotrophic therapy on the in vitro 11 $\beta$ -hydroxylation of deoxycorticosterone by human adrenal homogenates. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 17: 933-944 (1957).

- Greden, J.F., Albala, A.A., Haskett, R.F., Norman McI.J., Goodman, L., Steiner, M., Carroll, B.J.: Normalization of dexamethasone suppression test - a laboratory index of recovery from endogenous depression. *Biol. Psychiatry* 15: 449-458 (1980).
- Greden, J.F., Gardner, R., King, D., Grunhaus, L., Carroll, B.J., Kronfol, Z.: Dexamethasone suppression tests in antidepressant treatment of melancholia. The process of normalization and test-retest reproducibility. *Arch. Gen. Psychiatry* 40: 493-500 (1983).
- Gudelsky, G.A.: Tuberoinfundibular dopamine neurons and the regulation of prolactin secretion. *Psychoneuroendocrinology* 6: 3-16 (1981).
- Hamilton, M.: A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23: 56-62 (1960).
- Holsboer, F.: The dexamethasone suppression test in depressed patients: Clinical and biochemical aspects. *J. Steroid. Biochemistry* 19: 251-257 (1983a).
- Holsboer, F.: Prediction of clinical course by dexamethasone suppression test (DST) response in depressed patients - physiological and clinical construct validity of the DST. *Pharmacopsychiatria* 16: 186-191 (1983b).

- Holsboer, F., Gerken, A.: The DST-test as nondiagnostic laboratory aid to monitor clinical progress in depression. In: Clinical and Pharmacological Studies in Psychiatric Disorder (eds.: G. Burrows, T.R. Norman, L. Dennerstein) p. 164-170. John Libbey & Co., London (1985).
- Holsboer, F., Bender, W., Benkert, O., Klein, H.E., Schmauss, M.: Diagnostic value of dexamethasone suppression test in depression. *Lancet*, i: 706 (1980).
- Holsboer F., Liebl, R., Hofschuster, E.: Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness. Normalization of test result compared with clinical improvement. *J. Affect. Disorders* 4: 93-101 (1982a).
- Holsboer, F., Doerr, H.G., Sippell, W.G.: Dexamethasone suppression of 11-deoxycorticosterone, corticosterone and cortisol in depressed female patients and normal controls. *Acta psychiat. scandinavica* 66: 18-25 (1982b).
- Holsboer, F., Winter, K., Doerr, H.G., Sippell, W.G.: Dexamethasone suppression test in female patients with endogenous depression: determination of plasma corticosterone, 11-deoxycorticosterone, 11-deoxycortisol, cortisol and cortisone. *Psychoneuroendocrinology* 7: 329-338 (1983a).
- Holsboer, F., Steiger, A., Maier, W.: Four cases of reversion to abnormal dexamethasone suppression test response as indicator of clinical relapse: a preliminary report. *Biol. Psychiatry* 18: 911-916 (1983b).

- Holsboer, F., Doerr, H.G., Gerken, A., Müller, O.A., Sippell, W.G.: Cortisol, 11-deoxycortisol and ACTH-concentrations after dexamethasone in depressed patients and healthy volunteers. *Psychiat. Research* 11: 15-23 (1984a).
- Holsboer, F., Gerken, A., Steiger, A., Fass, V.: The mean 14.00h-17.00h plasma cortisol concentration and its relationship to the 1 mg dexamethasone suppression response in depressives and controls. *Acta psychiat. scandinavica* 69: 383-390 (1984b).
- Holsboer, F., Müller, O.A., Doerr, H.G., Sippell, W.G., Stalla, G.K., Gerken, A., Steiger, A., Boll, E., Benkert, O.: ACTH and multiteroid responses to corticotropin-releasing factor in depressive illness: relationship to multiteroid responses after ACTH stimulation and dexamethasone suppression. *Psychoneuroendocrinology* 9: 147-160 (1984c).
- Holsboer, F., Philipp, M., Gerken, A.: Dexamethasone suppression test (DST) and weight loss. *Psychiat. Research* 13: 353-354 (1984d).
- Holsboer, F., von Bardeleben, U., Gerken, A.: Studies of the hypothalamus-pituitary adrenocortical system: an example of progress in psychoneuroendocrinology. In: *New Results in Depression Research* (eds. H. Hipplius, G. Klerman, N. Matussek). Springer Verlag, im Druck (1986a).
- Holsboer, F., Philipp, M., Steiger, A., Gerken, A.: Multiteroid analysis after DST in depressed patients - a controlled study. *J. Affect. Disorders*, im Druck (1986b).

- International Classification of Diseases, 9th revision (Hrsg. R. Degkwitz, H. Helmchen, G. Kockott, W. Mombour). Springer Verlag, Berlin (1980).
- Jakobson, T., Stenback, A., Strandstrom, L., Rimon, R.: The excretion of urinary 11-deoxy and 11-oxy-17-hydroxy-corticosteroids in depressive patients during basal conditions and during the administration of methopirapone. *J. Psychosom. Research* 9: 363-374 (1966).
- Jimerson D.C., Insel, T.R., Reus, V.I., Kopin, I.J.: Increased plasma MHPG in dexamethasone resistant depressed patients. *Arch. Gen. Psychiatry*. 40: 173-176 (1983).
- Jones, M.T., Tiptaft, E.M., Brush, F.R., Fergusson, D.A.N., Neame, R.L.B.: Evidence for dual corticosteroid-receptor mechanism in the feedback control of adrenocorticotropin secretion. *J. Endocrinol.* 60: 223-233 (1974).
- Joseph, M.H., Kenneth, G.A.: Corticosteroid response to stress depends upon increased tryptophan availability. *Psychopharmacology* 79: 79-81 (1983).
- Kalin, N.H., Weiler, S.J., Shelton, S.E.: Plasma ACTH and cortisol concentrations before and after dexamethasone. *Psychiat. Research* 7: 87-92 (1982).
- Kramer, R.E., Simpson, E.R., Waterman, M.R.: Induction of 11 $\beta$ -hydroxylase by corticotropin in primary cultures of bovine adrenocortical cells. *J. Biol. Chemistry* 258: 3000-3005 (1983).

- Krieger, D.T., Allen, W., Rizzo, F., Krieger, H.P.: Characterization of the normal temporal pattern on plasma corticosteroid levels. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism* 32: 266-284 (1971).
- Lambert, F., Lammerant, J., Kolanowski, J.: The prolonged stimulatory effect of ACTH on 11 $\beta$ -hydroxylation and its contribution to the steroidogenic potency of adrenocortical cells. *J. Steroid Biochemistry* 20: 863-868 (1984).
- Liddle, G.W.: Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 20: 1539-1560 (1960).
- Liddle, G.W., Estep, H.E., Kendall, J.W., Willimans, C.W., Townes, A.W.: Clinical application of a new test of pituitary reserve. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 19: 875-894 (1959).
- Loosen, P.T., Prange, A.J. Jr.: Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients - a review. *Amer. J. Psychiatry* 139: 405-416 (1982).
- Maas, J.W., Huang, Y.: Norepinephrine neuronal system functioning and depression. In: *The Psychobiology of Affective Disorders* (eds. J. Mendels, J.D. Amsterdam) p. 40-56. S. Karger Verlag Basel (1980).
- Matussek, N., Ackenheil, M., Hippius, H., Müller, F., Schröder, H.T., Schultes, H., Wasilewski, B.: Effect of clonidine on growth hormone release in psychiatric patients and controls. *Psychiat. Research* 2: 25 (1980).

- Meikle, A.W.: dexamethasone suppression tests: Usefulness of simultaneous measurement of plasma cortisol and dexamethasone. Clin. Endocrinology 16: 401 (1982).
- Meltzer, H.Y., Umberkoman Wiita, B., Robertson, A., Lowy, M., Perline, R.: Effect of 5-hydroxytryptophan on serum cortisol in affective disorders. Neuroendocrinol. Letters 5: 139 (1983).
- Messerli, F.H., Nowaczynski, W., Honda, M., Genest, J., Kuchel, O.: Effects of ACTH on steroid metabolism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 42: 1074-1080 (1976).
- Morphy, M.A., Fava, G.A., Perini, G.I., Molnar, G., Zielezny, M., Lisansky, J.: The dexamethasone suppression and metyrapone tests in depression. Psychiatry Research 15: 153-158 (1985).
- Müller, O.A.: ACTH im Plasma. Bestimmungsmethoden und klinische Bedeutung. Thieme Verlag, Stuttgart (1980).
- Nawata, H., Yanase, T., Higuchi, K., Kato, K., Ibayashi, H.: Epinephrine and norepinephrine syntheses are regulated by a glucocorticoid receptor-mediated mechanism in the bovine adrenal medulla. Life Sciences 36: 1957-1966 (1985).
- Nicolis, G.L., Gabrilove, J.L.: Studies on the efficiency of adrenocortical 11 $\beta$ -hydroxylation in the human subject. J. Clin. Endocrinology 29: 831-836 (1969).
- Ottewiller, J.E., Meier, A.H.: Adrenal innervation may be an extrapituitary mechanism able to regulate adrenocortical rhythmicity in rats. Endocrinology 111: 1334-1338 (1982).

- Petraglia, F., Gacchinetti, F., Martignoni, E., Nappi, G., Volpe, A., Genazzani, A.R.: Serotonergic agonists increase plasma levels of  $\beta$ -endorphin and  $\beta$ -lipotropin in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 59: 1138-1142 (1984).
- Phelps, M.E., Moziotta, J.C., Gerner, R., Baxter, L., Kuhl, D.E.: Human cerebral glucose metabolism in affective disorders: drug free states and pharmacologic effects. *J. Cerebral Blood Flow and Metab.* 3: 7-8 (1983).
- Philipp, M., Maier, W., Holsboer, F.: Psychopathological correlates of plasma cortisol after dexamethasone suppression: a polydiagnostical approach. *Psychoneuroendocrinology*, im Druck (1986).
- Propping, P.: Psychiatrische Genetik. *Nervenarzt* 56: 658-665 (1985).
- Reus, V.I., Joseph, M.S., Dallman, M.F.: ACTH levels after the dexamethasone suppression test in depression. *The New Engl. J. Med.* 28: 238 (1982).
- Ross, S.B., Hall, H., Renyi, A.L., Westerlund, D.: Effects of zimelidine on serotonergic and noradrenergic neurons after repeated administration in the rat. *Psychopharmacology* 72: 219-225 (1981).
- Rubin, A.L., Price, L.H., Charney, D.S., Heninger, G.R.: Noradrenergic function and the cortisol response to dexamethasone in depression. *Psychiat. Research* 15: 5-15 (1985).

- Rubin R.T., Mandell, A.J.: Adrenal cortical activity in pathological emotional states: a review. *Amer. J. Psychiatry* 123: 387-500 (1966).
- Sachar E.J., Asnis, G., Nathan, R.S., Halbreich, U., Tabrizi, M.A., Halpern, F.S.: Dextroamphetamine and cortisol in depression. Morning plasma cortisol levels suppressed. *Arch. Gen. Psychiatry* 37: 755-757 (1980).
- Saito, E., Ichikawa, Y., Homma, M.: Direct inhibitory effect of dexamethasone of human adrenal in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism* 48: 861-863 (1979).
- Sippell, W.G., Bidlingmaier, F., Becker, H., Brünig, T., Dörr, H.G., Hahn, H., Golder, W., Hollmann, G., Knorr, D.: Simultaneous radioimmunoassay of plasma aldosterone, corticosterone, 11-deoxycorticosterone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, 11-deoxycortisol, cortisol and cortisone. *J. Steroid Biochemistry* 9: 63-74 (1978).
- Sippell, W.G., Doerr, H.G., Bidlingmaier, F., Knorr, D.: Plasma levels of aldosterone, corticosterone, 11-deoxycorticosterone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, cortisol and cortisone during infancy and childhood. *Pediat. Research* 14: 39-46 (1980).
- Spiger, M., Jubiz, W., Meikle, A.W., West, C.D., Tyler, F.H.: Single-dose metyrapone test. *Arch. Intern. Medicine* 135: 698-700 (1975).

- Spitzer, R.L., Endicott, J., Robins, E.: Research Diagnostic Criteria: Rationale and Reliability. Arch. Gen. Psychiatry 35: 773-782 (1978).
- Starkman, M.N., Schteingart, D.E.: Cushing's syndrome: changes in psychiatric symptomatology and hormone levels with treatment. Psychol. Medicine 45: 83-95 (1983)
- Stokes, P.E.: Pituitary suppression in psychiatric patients. Program 48th Meeting of the Endocrine Society, Abstract No. 150: 101 (1966)..
- Stokes, P.E., Stoll, P.M., Koslow, S.H., Maas, J.W., Davis, J.M., Swann, A.C., Robins, E.: Pretreatment DST and hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in depressed patients and comparison groups. A multicenter study. Arch. Gen. Psychiatry 41: 257-267 (1984).
- Syvälähti, E., Eneroth, P., Ross, S.B.: Acute effects of zimeldine and alaproclate, two inhibitors of serotonin uptake on neuroendocrine function. Psychiatry Research 1: 111-120 (1979).
- Weiner, R.I., Ganong, W.F.: Role of brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion. Physiol. Reviews 58: 905-976 (1978).
- Wurtman, R.J., Axelrod, J.: Adrenaline synthesis: control by the pituitary gland and adrenal glucocorticoids. Science 150: 1464-1465 (1965).

- Yerevanian, B.I., Woolf, P.D.: Plasma ACTH-levels in primary depression: relationship to the 24-hour dexamethasone suppression test. *Psychiat. Research* 9: 45-51 (1983).
- Zimmerman, H., Kaplan, S.L., Ganong, W.F.: Evidence that the effects of 5-hydroxytryptophan on the secretion of ACTH and growth hormone in dogs are not mediated by central release of serotonin. *Neuroendocrinology* 34: 27-31 (1982).
- Zimmerman, M. Pfohl, B.M., Coryell, W.H.: Appetite and weight change and the dexamethasone suppression test. *Biol. Psychiatry* 19: 923-928 (1984).

## Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die hilfsbereite Betreuung der Arbeit danke ich Herrn Professor Dr. rer. nat., Dr. med. Florian Holsboer sehr herzlich.

Herrn Professor Dr. med. O. Benkert danke ich für die Übernahme des zweiten Gutachtens.

Herrn Professor Dr. med. W.G. Sippell, Universitätskinderklinik Kiel und Herrn Dr. med. H.G. Doerr, Universitätskinderklinik München, danke ich für die Durchführung der Steroidanalysen.

Herrn Professor Dr. med. O.A. Müller, Medizinische Klinik der Universität München, danke ich für die Bestimmung von ACTH.

Für die prompte und sorgfältige Mithilfe bei der Anfertigung des Manuskriptes bin ich Frau M. Gasse zu besonderem Dank verpflichtet.



## L E B E N S L A U F

|             |                                                                                                                    |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | Karen Winter                                                                                                       |
| geboren     | 5. April 1955                                                                                                      |
| Geburtsort  | Berlin                                                                                                             |
| Eltern      | Dr. Gerhard Winter,<br>Facharzt für Chirurgie und Arzt<br>für Allgemeinmedizin<br>Christa Winter, Krankenschwester |
| 1962 - 1964 | Hindenburg Volksschule,<br>Bad Säckingen                                                                           |
| 1964 - 1966 | Volksschule Öflingen                                                                                               |
| 1967 - 1976 | Mathematisch-Naturwissen-<br>schaftliches Scheffelgymnasium<br>Bad Säckingen                                       |
| 1976        | Abitur                                                                                                             |
| 1976        | Aufnahme als Stipendiatin in die<br>Studienstiftung des Deutschen<br>Volkes                                        |
| 1976        | Beginn des Studiums der Medizin<br>an der Albert-Ludwig-Universität<br>Freiburg                                    |
| 1978        | Ärztliche Vorprüfung                                                                                               |
| 1979        | Erstes Staatsexamen                                                                                                |
| 1979        | Weiterführung des Studiums der<br>Medizin an der Ludwig-Maximi-<br>lians-Universität München                       |
| 1982        | Zweites Staatsexamen                                                                                               |

1983

Abschluß des Studiums der Medizin mit dem schriftlichen Teil (12.10.1983) und dem mündlichen Teil (8.11.1983) des Dritten Staatsexamens

seit Mai 1984

Beginn der Facharztausbildung für Anaesthesiologie (Prof. Dr. Eckart) im Zentralklinikum Augsburg



